

# Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen < Número 2: Junio 2003 ISSN: 1690-3110



Órgano Oficial de la Sociedad  
Venezolana de Endocrinología y Metabolismo



AHORA EN DIABETES

## Todo el tiempo es tiempo de Lantus

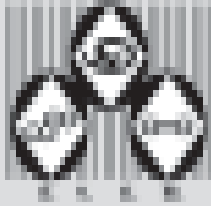
**Menos del 7% HbA1c (Hemoglobina Glicosilada), es la meta en Diabetes y LANTUS® con 24 horas de control ayuda a los pacientes a alcanzarla.**

Presentamos Lantus®; la primera y única insulina análoga de una sola vez al día con un perfil libre de picos<sup>1</sup>. Lantus® provee a los pacientes con diabetes tipo 2 y tipo 1 la seguridad de un control Glicémico Basal todo el día y toda la noche, para ayudarlo a alcanzar la meta de HbA1c <7%<sup>2</sup>. Con un excelente control metabólico por 24 horas, todo el tiempo es el tiempo de Lantus®.

NUEVO  
24 HORAS DE CONTROL  
**LANTUS®**  
Insulina Glargina  
Alcanza la meta de HbA1c con 24 horas de control



Referencia 1: Una dosis única de insulina análoga de acción basal, Lantus®, proporciona un control glicémico basal de 24 horas con un perfil libre de picos. Referencia 2: El estudio de eficacia y seguridad de Lantus® en pacientes con diabetes tipo 2 y tipo 1 demostró que el uso de Lantus® con insulina de acción rápida permitió alcanzar la meta de HbA1c <7% en un mayor porcentaje de pacientes que el uso de insulina de acción basal con insulina de acción rápida.



**SOCIEDAD  
VENEZOLANA  
DE ENDOCRINOLOGÍA  
Y METABOLISMO**

**Junta Directiva SVEM**

Período 2001-2003

*Presidente*

Dra. Ilgora Pizzolante de Aguilera

*Secretaria*

Dra. Elsy Velázquez Maldonado

*Tesorera*

Dra. Ileana Malagola de Selle

*Vocales*

Dra. Ruth Mangupli

Dra. Evelin Martínez de Hurtado

Colegio Médico del Edo. Miranda,  
Av. El Golf, Urb. El Bosque. Caracas  
1050 - Venezuela

e-mail: svem@cantv.net

www.svem.org

**REVISTA  
VENEZOLANA  
DE ENDOCRINOLOGÍA  
Y METABOLISMO**  
(Órgano de divulgación de la S.V.E.M.)

**Comité Editor**

*Editor-Director*

Dr. Jesús A. Osuna C.

*Editor de Producción*

M.Sc. Gabriela Arata de Bellabarba

*Editores Asociados*

Dra. Elsy Velázquez Maldonado

Dra. Mariela Paoli de Valeri

Dra. Lilia Uzcátegui

*Secretaria*

Lic. Vanessa Villarroel

Mérida - Venezuela

e-mail: josunac@cantv.net

Fax: (58 274) 263.14.62

*Revista Arbitrada*

*Depósito legal*

pp.200202ME1390

ISSN: 1690-3110

*Arte Digital*

Electro Texto C.A. 0414-743.42.15

*Impresión*

Editorial Venezolana C.A.

# REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

Volumen 1 Número 2 Junio 2003

## CONTENIDO

### Editorial

EL ADN Y LA ERA DEL GENOMA

*Jesús A. Osuna C.*

1

### Revisiones

TRATAMIENTO INTENSIVO DE LA DIABETES EN  
PACIENTES PEDIÁTRICOS Y ADOLESCENTES

*Lilia R Uzcátegui de Saughi*

2

HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO: ¿FACTOR DE RIESGO  
PARA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR?.

*Mariela Paoli-Valeri*

9

### Artículos

AUTOINMUNIDAD Y FUNCIÓN TIROIDEA EN UNA  
MUESTRA DE ESCOLARES DE 2 ÁREAS ENDÉMICAS DE  
BOCIO DEL ESTADO MÉRIDA CON DEFICIENCIA DE  
YODO CORREGIDA.

*Elsy Velázquez Maldonado, Marietta Borges O., Rita Zambrano,  
Vanessa Villarroel, Eglee Mendoza, Tamara Solano y Gabriela  
Arata-Bellabarba.*

17

PROLACTINA SÉRICA EN PACIENTES CON LUPUS  
ERITOMATOSO SISTÉMICO

*Roald Gómez-Pérez, Rosa Roa, Lilia Uzcátegui de Saughi*

22

### Casos Clínicos

AMENORREA SECUNDARIA—MOSAICISMO 45,X/  
46,XX— FERTILIDAD Y REINICIO MENSTRUAL.

*Jesús A. Osuna C.*

27

### In Memoriam

Dr. EDUARDO COLL GARCIA

30

### Obituario

Dr. MARCEL ROCHE

30



# Instrucciones a los autores

La revista venezolana de endocrinología y metabolismo publica editoriales, revisiones, artículos originales, casos clínicos, comunicaciones breves, cartas dirigidas al editor e instantáneas. El original, 2 fotocopias del manuscrito y un disquete (de 3,5-Microsoft Word) con el texto completo se remitirán al Dr. Jesús A. Osuna Ceballos, Editor-Jefe de la Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo: Av. 16 de Septiembre, IAHULA, Nivel Mezzanina, Unidad de Endocrinología, Mérida 5101-A, Venezuela. Teléfono y Fax: 58-274-2631462; e-mail: josunac@cantv.net. Se acompañará de una carta de presentación en la que conste la aceptación de su envío por parte de todos los autores, la de no haber sido publicado anteriormente ni haber sido enviado simultáneamente a otra revista. El editor se reserva el derecho de hacer revisiones tendientes a una mayor uniformidad, claridad y conformidad del texto con el estilo de la revista.

## Normas Editoriales:

El manuscrito será preparado en computadora, escrito en español, en hojas tamaño carta, a 1,5 espacio, con letra times y tamaño 12. Los trabajos de **revisión bibliográfica** tendrán títulos y subtítulos acordes con el contenido, extensión máxima 15 páginas. Las secciones para la presentación de un caso clínico serán: introducción, caso clínico, discusión y su extensión máxima será de 5 páginas. El **artículo original** tendrá una extensión máxima de 15 páginas: página del título, resumen en español y en inglés (abstract), introducción, métodos, resultados, discusión, referencias, agradecimientos, tablas, ilustraciones o figuras y las leyendas de las ilustraciones debidamente identificadas. La primera página contendrá el título del artículo, conciso, e informativo; nombre y apellido de cada autor y su afiliación institucional; la dirección postal, teléfono, Fax, e-mail del autor a quien se le debe dirigir la correspondencia y el título abreviado que no pase de 40 caracteres. Luego las páginas del resumen en español y en inglés, con un máximo de 200 palabras y con subtítulos: a.- Objetivos; b.- Procedimientos (selección de sujetos, métodos de observación y análisis); c.- Resultados (datos específicos) y d.- Conclusiones. Al final del resumen se darán de tres a 10 palabras o frases cortas clave. A continuación las secciones del texto: **Introducción:** resume los antecedentes que fundamentan el estudio y exprese claramente el propósito del trabajo; mencione las referencias estrictamente pertinentes y debidamente actualizadas. **Métodos:** si es un trabajo experimental describa claramente: selección de sujetos, protocolo experimental, métodos utilizados y análisis estadístico. En los estudios clínicos señalar si se han tenido en cuenta los criterios éticos aprobados por la comisión correspondiente del centro, en que se realizó el estudio o si se han respetado los acuerdos de la declaración de Helsinki. **Resultados:** preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de las tablas o de las ilustraciones. **Discusión:** no repita la información ya presentada en las secciones anteriores. Explique el significado de los resultados, sus limitaciones y su relación con otros estudios pertinentes. Haga énfasis en los aspectos nuevos e importantes

del estudio y en las conclusiones que de ellos se derivan.

Establezca el nexo entre los objetivos y los resultados, pero absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que no estén completamente respaldadas por los datos. Cuando sea apropiado puede incluir recomendaciones.

**Referencias bibliográficas:** pertinentes y actualizadas; citadas con números consecutivos en superíndice, según el orden de aparición. **Artículos de revistas:** se darán los apellidos e iniciales del nombre de todos los autores. ejm. Herrero R, Brinton L, Hartge P, Reeves W, Brenes M, Urcuyo R. Determinants of the geographic variation of invasive cervical cancer in Costa Rica. Bull Pan Am Health Organ 1993; 27:15-21. **Artículo sin autor dentro de una sección regular de una revista:** ejm. World Health Organization. Tuberculosis control and research strategies for the 1990s: memorandum from a WHO meeting. Bull World Health Organ 1992;70:17-23. **Trabajos presentados en conferencias, congresos, simposios** etc. Ejm. Koeberle F. Pathologic anatomy of entero-megaly in Chagas' disease. Proceedings of the 2nd biennial meeting of the Bockus Alumni International Society of Gastroenterology, Rio de Janeiro. 1962;92-103. **Libros y otras monografías:** de autores individuales: ejm.: Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of immune response. 5<sup>th</sup> ed. New York: Harper and Row; 1974: 215-217. Un capítulo: ejm.: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974:457-472. **Sitios en Internet:** Pritzker Tj. An early fragment from Central Nepal [Internet site]. Disponible en: <http://www.ingress.com/~astarnart/pritzker/pritzker.htm> Accedido 08/06/1995. **Tablas:** deben presentarse, a doble espacio, en hoja aparte, numerada consecutivamente con números romanos, asignándole un título breve y claro. EL encabezamiento de cada columna debe incluir la unidad de medida y ser lo más breve posible; debe indicarse claramente la base de las medidas relativas (porcentajes, tasas, índices) cuando estas se utilizan. La significancia estadística se denotará con los siguientes símbolos: \*, \*\*, †, ‡. Las llamadas a notas al pie de la tabla se harán mediante letras colocadas como exponentes ("voladitos"), en orden alfabético; no se utilizarán con este propósito cifras, asteriscos ni ningún otro símbolo. Se recomienda el autoformato: Word, Básico 1. **Figuras:** gráficos, diagramas, dibujos lineales, mapas, fotografías (blanco y negro, papel satinado, nítidas y de alto contraste), deberán ser identificadas en el reverso. No se pondrán notas a pie de figura, pero se identificará la fuente si se ha tomado de otra publicación. Los títulos de todas las figuras se anotarán en orden numérico en una hoja de papel independiente. EL límite máximo de tablas más figuras no debe exceder de seis. **Abreviaturas:** definir cada una de ellas la primera vez que aparezca en el texto, seguido de la sigla o abreviatura entre paréntesis. Se expresarán en español excepto cuando correspondan a denominación internacional. **Unidades de medida:** Se utilizarán las unidades del Sistema Internacional (SI).

# EL ADN Y LA ERA DEL GENOMA. Editorial

Jesús A. Osuna C.

En tres cuartillas, más o menos, James Watson y Francis Crick dieron a conocer al mundo en la revista Nature, el 25 de Abril de 1953 la estructura del ácido desoxiribonucleico (ADN); un hito en la larga historia por conocer los mecanismos íntimos de la herencia en los seres humanos. Se develaban así “las bases moleculares de la vida” y se echaron los cimientos para el desarrollo de nuevas tecnologías que abrieron insospechados horizontes para la medicina. El Premio Nobel de Medicina del año 1962 lo compartieron Watson y Crick con Maurice HF Wilkins, experto en biofísica, quien mediante la técnica de difracción de rayos X había estudiado la estructura del ADN. La celebración de los 50 años del descubrimiento de la “**doble hélice**” sirvió para el reconocimiento de la investigadora Rosalind Franklin, reivindicando su nombre en esta historia de la ciencia; ella había logrado singulares imágenes del ADN mediante rayos X, lo cual constituyó un aporte esencial para que Watson y Crick pudieran descifrar la secuencia de las bases del ácido nucleico y el ordenamiento físico del material genético.

Coincidiendo con la celebración de los 50 años del descubrimiento de la estructura del ADN, otra noticia nos informó que se había completado la secuencia del genoma humano, elaborándose casi en su totalidad el mapa de los 30 mil genes donde se almacena nuestra herencia biológica. Nos incorporamos a “**la era del genoma**”, así lo declaró el director del Proyecto Genoma Humano, Profesor Francis Collins; y asistimos a la apertura de una nueva dimensión en las aplicaciones prácticas de la ciencia y de la investigación genética en particular, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de muchas de las enfermedades que aquejan a los seres humanos. Es así como con los pasos iniciados hace 50 años, se crearon los fundamentos de la Biología Molecular, reuniendo a su alrededor las mas variadas disciplinas que han dado origen a la Biotecnología, abriendo posibilidades ciertas tanto para el diagnóstico como para la terapia génica, permitiendo además crear fármacos con alta especificidad en sus acciones. Se han identificado genes de muchas enfermedades y se centra la atención en padecimientos que son causa

de la mayor morbi-mortalidad, como las diferentes variedades del cáncer, enfermedades del sistema cardiovascular y las enfermedades degenerativas del sistema nervioso central. En esta línea de investigación se ha logrado descifrar el genoma del *Plasmodium falciparum*, abriendo posibilidades para la elaboración de vacunas y de drogas para combatir esta epidemia que sigue diezmando vidas en países como el nuestro. En el caso de la Endocrinología, son numerosos los medicamentos de que disponemos para el tratamiento de varias enfermedades, tal es el caso de la diabetes mellitus, mediante el uso de insulina humana recombinante; la hormona del crecimiento y otras hormonas producidas por la adenohipófisis, como las gonadotropinas LH y FSH, para mencionar algunas de las obtenidas mediante estas nuevas tecnologías.

En las Universidades y en Instituciones Científicas Venezolanas se llevan a cabo proyectos de aplicación de la Biología Molecular en problemas de salud de nuestra población. El mal de Chagas, la leishmaniasis y la malaria son algunos de los problemas donde se aplican estas tecnologías. En los Centros e Institutos de las Facultades de Medicina y Ciencias de las Universidades Venezolanas y en los Institutos Venezolanos de Investigación (IVIC, IDEA), se realizan esfuerzos diarios para evitar quedar rezagados en esta nueva era de las ciencias biológicas y de la biomedicina. Para que esto no ocurra, es necesario contar con la sensibilidad social y con la voluntad política del Estado Venezolano para promover el desarrollo científico del país, como arma fundamental para garantizar su propio desarrollo. La Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo es solidaria con el justo reclamo de las Instituciones Científicas y de nuestras universidades, para que sean provistas de los recursos que les permitan cumplir su función primaria de crear conocimientos y de contribuir al bienestar de la sociedad venezolana. Comprobado está que el talento existe para acometer esta tarea, pero es necesaria la respuesta adecuada y oportuna de quienes conducen la educación y dirigen la actividad científica de nuestro país.

# TRATAMIENTO INTENSIVO DE LA DIABETES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS Y ADOLESCENTES. Revisión

**Lilia R Uzcátegui de Saughi**

Unidad de Endocrinología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes-Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes; Mérida-Venezuela.

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad que se conoce desde tiempos inmemoriales, encontrándose en los papiros de Ebers (1.500 años a.C.) una de las primeras referencias sobre la misma<sup>1</sup>. A partir de 1921, cuando Banting y Best descubrieron la insulina, se inicia el control de la glucemia y en décadas posteriores se logra la elaboración de los diversos preparados de insulina de inicio y duración variables las cuales enriquecen el arsenal terapéutico de la DM<sup>1,2</sup>. Es así como en la década de los 80 la tecnología recombinante del AND abrió el camino para la utilización de la insulina humana. Actualmente las insulinas son sustancias análogas, con modificaciones en la estructura química de la molécula original de la insulina, alterando de esa manera tanto el inicio como la duración de su acción. De esta forma se han creado preparaciones que imitan no sólo la actividad basal, sino también el pico de actividad de la insulina, como si aquellas fuesen producidas por las células beta del páncreas<sup>3,4</sup>.

En los últimos quince años han ocurrido extraordinarios avances en el tratamiento de los pacientes con DM tipo 1, con el resultado de importantes aportes tanto en la investigación básica como en la clínica. Entre esas innovaciones destaca el desarrollo de técnicas para la determinación de la hemoglobina glicosilada (Hb Alc) la cual permite evaluar el estado metabólico de los pacientes a largo plazo; la aplicación del automonitoreo de la glucosa (SBGM), utilizando las cintas de glucosa oxidasa para la determinación frecuente de la concentración de la glucosa por el paciente, la cual permite utilizar esta información para los ajustes terapéuticos; el desarrollo de preparados de insulina de alta pureza y la introducción de la bomba de infusión para la liberación de la insulina<sup>1,5</sup>.

La DM es la patología de índole endocrina más frecuente y una de las principales causas de morbilidad e incluso de mortalidad en nuestra sociedad contemporánea. Aunque es difícil determinar con exactitud su prevalencia, se estima que la

DM afecta entre el 2 y el 6% de la población, mientras que la intolerancia oral a la glucosa alcanza al 11 % de la población. Es la sexta causa de muerte en los Estados Unidos, donde dieciséis millones de personas son diabéticas y de ellos el 10 % son tipo 1<sup>6,7</sup>. En Venezuela la prevalencia de la DM tipo 1 en menores de 14 años es de 0.1 por 100.000 hab<sup>8,9</sup>. El estudio colaborativo EURODIAB reporta una tasa de incremento anual de la diabetes tipo 1 de 3 a 4 %. El análisis de este aumento en relación con la edad muestra una tasa de 6.1 % en la población de niños de 0-4 años, 3.1 % entre los 5-9 años y de 2.4 % para el grupo entre 10 y 14 años<sup>6,8</sup>.

Podemos distinguir dos subtipos de la DM tipo 1: a) una mediada inmunológicamente y b) la idiopática. La DM tipo 1 se produce por una destrucción de la célula beta, con pérdida de la secreción de insulina endógena. El objetivo del tratamiento en DM tipo 1 es proporcionar la cantidad de insulina lo más cercano a lo fisiológico, de tal forma que se eviten las hiperglicemias y las hipoglicemias significativas. Con el tratamiento convencional de insulina, utilizándose dos inyecciones diarias de mezcla de insulina de acción rápida e intermedia, hay períodos en que los niveles excesivos de insulina causan hipoglicemia (muchas veces durante la noche y antes del almuerzo, cuando la insulina de acción intermedia está en su nivel más elevado) y períodos cuando los niveles de insulina son bajos y causan hiperglicemia (generalmente por la mañana y antes de la cena). En términos ideales, la sustitución exógena de insulina debe resultar en aumento de la misma con las comidas y en un nivel basal de insulina entre las comidas para mantener niveles de glicemia estables.

La utilización de múltiples inyecciones diarias (MID) o de infusiones subcutáneas crónicas de insulina (ISCI) ayuda a proporcionar niveles de insulina más fisiológicas; al no tener picos o valles inapropiados de insulina, los pacientes pueden tener una mayor flexibilidad en su dieta y en su estilo de vida<sup>5,10,11</sup>.

---

## Dirigir correspondencia a:

Dra. Lilia R Uzcátegui de S.: Coordinadora del Postgrado de Endocrinología, Unidad de Endocrinología-IAHULA. Mérida-Venezuela. [uzcateguilr@hotmail.com.ve](mailto:uzcateguilr@hotmail.com.ve)

## TRATAMIENTO

### a. Selección del paciente indicado

Cualquier diabético no puede ser elegido para tratamiento intensivo y las metas glucémicas deben ser individualizadas. El requisito más importante es que el paciente sea mayor de 9 años y que los padres, estén seriamente comprometidos con el tratamiento intensivo.

Razones para el tratamiento intensivo de la diabetes: el Estudio Sobre el Control y Complicaciones de la Diabetes (The Diabetes Control and Complications Trial – DCCT)<sup>12</sup> demostró que las complicaciones a largo plazo en adultos y adolescentes se pueden reducir a través del tratamiento intensivo de la diabetes. Los individuos más jóvenes que participaron en este estudio tenían 13 años, por lo tanto las recomendaciones para niños menores son extrapolaciones del DCCT<sup>12,13</sup>.

### b. Estimación de la dosis de insulina

Antes de decidir el régimen individual el médico debe estimar la dosis diaria total (DDT) de insulina que el paciente requiere. La DDT se estima considerando la sensibilidad del paciente, el nivel de glicemia, la resistencia insulínica, el peso, la edad (los adolescentes requieren mayores dosis de insulina que los adultos, los menores son más sensibles). La DDT debe calcularse a razón de 0.5 - 0.7 U/kg peso; para el tratamiento intensivo la mitad de la dosis debe administrarse como basal (NPH, Lenta, glargina, ultralenta) y la otra mitad como bolos precomida (rápida, lispro, aspart). Por ejemplo, si la DDT es de 50 Uds, 25 Uds (50 % DDT) deberían ser dados como basal y 25 Uds como bolus precomida: de las 25 unidades de la insulina para bolus precomida 20 % pre-desayuno, 20 % precena y 10 % prealmuerzo. Cuando el tratamiento es convencional, se calcula DDT y se divide en  $\frac{2}{3}$  de insulina de base (NPH acción intermedia) en la mañana y  $\frac{1}{3}$  por la tarde, precena o antes de dormir y se pueden realizar mezclas en la dosis pre-desayuno  $\frac{2}{3}$  de NPH y  $\frac{1}{3}$  de regular y para la noche  $\frac{1}{2}$  de NPH y  $\frac{1}{2}$  de insulina regular<sup>5,10,11</sup>. También están disponibles las insulinas premezcladas cuya composición se detallará más adelante<sup>5,11</sup>.

### c. Complicaciones del tratamiento intensivo en pacientes pediátricos

#### Riesgo de hipoglicemia

Los pacientes menores de 5 años diagnosticados con diabetes corren mayor riesgo de presentar discapacidades de aprendizajes relacionadas con episodios severos de hipoglicemia. Al comparar a los niños tratados con terapia convencional con un grupo de niños tratados con terapia intensiva (14 años de edad

promedio), se demostró que el grupo de terapia intensiva tenía una tasa tres veces mayor de hipoglicemia grave y un desempeño menos preciso en las tareas de memoria espacial y fueron más lentos en el reconocimiento de estándares<sup>10,13</sup>. Los niños son susceptibles a secuelas a largo plazo causadas por la hipoglicemia y cuanto menor sea el niño, habrá un potencial mayor de que las secuelas a largo plazo sean más graves aún cuando los estudios neurocognitivos son contradictorios. El mejor control conduce a mayor riesgo de hipoglicemias<sup>14</sup>.

El setenta y cinco por ciento de las crisis hipoglucémicas ocurren durante la noche, la incidencia es mayor en niños menores de 6 años y en aquellos con niveles de HbA<sub>1c</sub> menores de 8.5 %. En un estudio reciente de monitoreo continuo de glucosa subcutánea, más del 60 % de los niños tuvieron niveles de glicemias menores de 55 mg/dL con una duración de 220 minutos<sup>15</sup>.

Para evitar la hipoglicemia nocturna se recomienda ingerir alimentos antes de dormir y que se incluyan proteínas y grasas. La indicación de dosis extras de insulina de acción rápida antes de dormir debe ser utilizada en casos especiales y con gran cautela<sup>5</sup>.

En el DCCT se demostró que la terapia intensiva es el mejor esquema para los adolescentes en evitar las complicaciones a corto y a largo plazo; la educación en la terapia intensiva se logra con el manejo multidisciplinario del adolescente y su grupo familiar<sup>12</sup>.

#### Riesgo de hiperglicemia: Fenómeno del amanecer

Este fenómeno describe un aumento fisiológico de los niveles de glicemia que ocurren generalmente entre las 3.00 y las 9.00 de la mañana debido a la secreción nocturna de la hormona de crecimiento (GH)<sup>16</sup>; el mayor pico de la GH ocurre por lo general durante el primer período de sueño de ondas lentas, que ocurre durante las primeras dos horas de sueño. La resistencia a la insulina y el aumento de la producción hepática de glucosa ocurren de tres a cinco horas después del pico de la secreción de GH; debido al aumento de esta hormona durante la pubertad, muchas veces existe un aumento de la magnitud del fenómeno del amanecer<sup>17</sup>. Los niños menores de 5 años, por lo general tiene un aumento de sus necesidades de insulina después de conciliar el sueño. La razón de que estos niños tengan mayores requerimientos de insulina al principio del ciclo del sueño, necesita mayor estudio, ya que la secreción de GH no es diferente a los mayores de 5 años<sup>14,16</sup>.

#### d. Planificación de las comidas

La diabetes es un desorden del metabolismo de los carbohidratos (CH). Los pacientes pueden ajustar la



dosis de insulina acorde con la cantidad de carbohidratos que consuman día a día. Esto les hace tener más flexibilidad en las comidas. Si siguen el tratamiento intensivo, el total de la dosis precomida se reparte en 20 % en el desayuno, 10 % almuerzo y 20 % en la cena si la mayor proporción de CH se recibe en desayuno y cena. Recordar que 1 g de CH aumenta la glicemia en 4 mg/dL. También se debe tener en cuenta que 1 unidad de insulina regular, lispro o aspart cubre de 5 a 10 g de CH. La familia y el paciente deben recibir instrucciones sobre la cuantificación de carbohidratos o sobre cualquier sistema que mida el impacto causado por el alimento sobre las necesidades de insulina<sup>7,9,10,11</sup>.

El plan de alimentación debe incluir una alimentación normal con un valor calórico total (VCT) calculado de 1000 Kcal. para el primer año de vida y 100 Kcal. adicionales por año de edad hasta los 12 años en las niñas y hasta los 15 años en los varones. Luego de esa edad, teniendo en cuenta la menor actividad física y la tendencia a ganar peso, se ajusta el VCT a un máximo de 2.200 Kcal/día en las niñas. En los varones el VCT habitual es de 2.500 Kcal/día, pero esto se puede aumentar acorde con la actividad física<sup>5,9,11</sup>.

La distribución aconsejada es: hidratos de carbono 50-55 %, proteínas 15-20 %, grasas 30 % (<sup>1</sup>/<sub>3</sub> saturadas, <sup>1</sup>/<sub>3</sub> monoinsaturadas y <sup>1</sup>/<sub>3</sub> polinsaturadas). Los gramos de carbohidratos se usan para calcular el impacto de los alimentos sobre los niveles de glucosa y las necesidades de insulina.<sup>7, 9,10,11</sup>.

#### e. Ejercicio

Un programa en el manejo del diabético debe incluir ejercicio, instrucción nutricional y farmacoterapia. La Asociación Americana de Diabetes (ADA) sugiere que todos los pacientes diabéticos tipo 1 deben beneficiarse del ejercicio. Caminatas de 20 minutos cuatro veces por semana son suficientes. Actividades como caminar, nadar, bicicleta no solo conducen a bienestar sino que evitan la ganancia de peso relacionado con el tratamiento intensivo. La actividad física puede tener efectos sobre los niveles de glicemia durante el desarrollo de la misma y en el período de 3 a 12 horas posteriores, por lo que debe tomarse en cuenta que tanto la actividad al final de la tarde como al comienzo de la noche puede conducir a hipoglicemia nocturna<sup>6,7,8</sup>.

#### f. Características farmacológicas de las insulinas

En condiciones normales, la insulina se secreta en dos fases, una basal y otra por el estímulo de los alimentos. La función de la secreción basal de insulina es suprimir la producción hepática de glucosa. La insulina en bolus al momento de la

alimentación promueve el depósito de los alimentos ingeridos, principalmente carbohidratos, en el tejido adiposo y músculo. El nivel de glucosa sanguínea postprandial se normaliza entre 2 a 4 horas después de la comida y la insulina circulante retorna al rango basal. La revisión de las características farmacológicas de las insulinas más comunmente prescritas y las dos nuevas formulas, se muestra en la tabla I. Insulinas de acción rápida: llamadas también de acción regular o cristalina se usan en casos de urgencias (cetosis) y suele incorporarse a la terapéutica diaria de diferentes regímenes, sola o combinada con insulina intermedia.

Análogos de insulina: se utilizan en forma similar a las insulinas regulares, pero su acción es más precoz y menos prolongada (insulina Lispro, e insulina Aspart). Lispro tiene la inversión de dos aminoácidos, prolina y lisina, en las posiciones 28 y 29 de la cadena- $\alpha$  de la molécula humana de insulina, con un inicio de su actividad en 15 minutos y una duración reducida de 3 a 4 horas. Ha sido diseñada para imitar el aumento de insulina después de la ingesta de alimentos, por lo que la Lispro puede administrarse inmediatamente antes de las comidas. Otra insulina de acción rápida es la insulina Aspart recientemente aprobada, creada por la sustitución de ácido aspártico por prolina en la posición 28 de la cadena  $\alpha$  de la insulina. Esta sustitución reduce la habilidad de la insulina para formar hexámeros, permitiendo así un inicio de acción más rápido que el de la insulina regular<sup>18,19,20,21,22</sup>.

Insulinas de acción intermedia: las dos preparaciones más usuales son la NPH (Neutral Protamina Hagedorn) y la insulina cristalina-zinc acetato (insulina lenta). Su tasa de absorción puede variar hasta en un 52 % por día, dependiendo de la dosis y el sitio de inyección. Su absorción es más predecible en dos pequeñas dosis de insulina intermedia que una dosis única. Los pacientes que reciben dosis de insulina intermedia deberían conocer que eventos de hipoglicemia pueden ocurrir 3 a 8 horas después de recibir la dosis convenida debido a la absorción errática de la droga. La insulina intermedia se considera como la insulina basal debido a que suprime la producción hepática de glucosa en el estado de ayuno<sup>5,10,11,23</sup>.

La insulina ultralenta: es una insulina con una acción larga que puede ser prescrita una vez al día (antes de cenar o dormir) en conjunto con insulina regular o insulina lispro administradas antes de las comidas. La insulina ultralenta puede tener una duración de 24 horas lo cual incrementa los riesgo de hipoglicemia<sup>10,11,22,23</sup>.

Tres mezclas estandarizadas estan disponibles: la



**Tabla I. Características farmacológicas de las insulinas.**

Tipo	Inicio del efecto (h)	Pico de acción (h)	Duración (h)	Modificación
Regular	0,2 - 1	1 - 2	4 - 6	
Lispro	0,1 - 0,5	1 - 2	2 - 4	
Novolog <sup>a</sup>	0,5 - 0,7	1 - 2	2 - 4	Sustitución ácido asp/prol cadena β
NPH <sup>b</sup>	0,5 - 2	6 - 8	12 - 16	Reversión, posición 28 y 29
Lenta	2	6 - 8	12 - 16	
Ultralenta	4 - 6	12 - 6	18 - 24	
Glargina <sup>c</sup>	0,5 - 1	Sin pico	24	Sustitución Asp/Glic 21-2 Arg-β. PH4
75/25 mezcla Lispro	0,2	2 - 3	24	75% NPL (suspensión de o-prota-mina y 25% Lispro)

Novolog<sup>a</sup> (Aspart) ; NPH<sup>b</sup>: Neutra Protamina Hagedom ; Glargina<sup>c</sup> (Lantus)

Premezcla 70/30 que contiene 70 % de NPH y 30 % de insulina regular, la 50/50, que contiene NPH y regular en iguales cantidades y Humulin mix<sup>®</sup> que es una nueva preparación de insulina que tiene la mezcla de lispro con una fórmula de insulina de acción intermedia denominada lispro protamina neutra (Neutral Protamine Lispro-NPL). La NPL es una suspensión de insulina protamina lispro, que crea una insulina monomérica con un perfil de actividad similar al de la insulina NPH. La mezcla consiste en 75 % de NPL y de 25 % de lispro<sup>10,18,20,23</sup>. La insulina glargina (Lantus), es un nuevo análogo; es también de acción prolongada con 24 horas de duración. Tiene dos modificaciones de la insulina humana por ingeniería genética que la hacen menos soluble a pH fisiológico del tejido subcutáneo, retardando la absorción del compuesto desde el sitio de inyección. Una dosis de glargina parece ser más efectiva que dos dosis de insulina intermedia y con menor riesgo de hipoglicemias. Se puede usar en conjunto con insulina regular o con análogos rápidos como lispro o aspart, la glargina se usa antes de dormir y los análogos previos a las comidas<sup>18,19,20,22,23</sup>.

#### g. La regla de los 1500

Una vía para ajustar la dosis de insulina preprandial es usando la regla de los 1500. Esta fórmula que refleja la sensibilidad a la insulina, sirve para determinar la reducción del nivel de glicemia por cada unidad de insulina regular. El cálculo de la dosis de insulina se basa en los gramos de carbohidratos ingeridos, en el nivel de glicemia antes de la inyección de la insulina y en la actividad física prevista. La dosis de corrección se administra para bajar un valor de glucosa elevado y conseguir el valor dentro del rango fijado. La regla de los 1500 se usa para ajustes de la insulina regular, consiste en dividir 1500 entre la DDT de insulina. Por ejemplo, si un

paciente recibe 50 Uds de insulina (1500 / 50) se esperaría una reducción en 30 mg/dl de la glicemia por unidad de insulina regular<sup>10,18,23</sup>.

Existe la regla de los 1800 (1800 / dosis diaria de insulina) es una adopción de la "regla de los 1500" es útil para un amplio rango de edades, sirve de punto de partida para determinar la sensibilidad de la insulina lispro o aspart. Por ejemplo si un niño requiere de 30 Uds de insulina lispro, cada unidad reduce el nivel de glicemia en 60 mg/dL y podría proporcionar una cobertura de insulina para 15 g de carbohidratos<sup>5,6,18,20,24</sup>.

#### METAS DEL TRATAMIENTO

Es necesario establecer niveles de glucosa en sangre dependiendo de la habilidad del paciente para reconocer y tratar adecuadamente la hipoglicemia. Para los niños menores de 5 años la meta es evitar las hipoglicemias (tabla II).

**Tabla II. Metas en los niveles de glicemia.**

Edad (años)	Nivel de glucosa en sangre			
	Prealimento	2-3 h postprandial	Antes de dormir	2:00-4:00 am.
< 2	100 - 180	< 200	100 - 200	> 100
3 - 6	80 - 150	< 190	100 - 180	> 100
7 - 12	70 - 140	< 180	100 - 160	> 90
> 13	70 - 140	< 180	100 - 150	> 90

A medida que se avanza en edad, el objetivo del tratamiento es lograr disminuir la HbA1c a menos de 7 % (tabla III). Lograr estos niveles tan bajos en los adolescente suele ser difícil; en el DCCT, en el grupo de 13 a 17 años que recibió tratamiento intensivo, el promedio de HbA1c fue de 8.06 % comparado con 7.12 % en los adultos<sup>10,12,21,24,25</sup>.

**Tabla III. Metas para los niveles de hemoglobina glicosilada A<sub>1c</sub>.**

Edad en años	Hb A <sub>1c</sub>
0 - 2	< 9,0
3 - 6	< 8,5
7 - 12	< 8,0
> 13	< 7,0

Nivel normal = 4.5 a 5.7 %

### ADMINISTRACIÓN DE LA INSULINA

Existen dos modalidades principales en el tratamiento intensivo; una modalidad de aplicación es la de las múltiples dosis de insulina (MDI) y la otra es la administración de insulina con infusión crónica subcutánea (ISCI) mediante bomba de infusión. La primera modalidad requiere del uso de dos tipos de insulina: insulina de acción intermedia (N o L) o la prolongada (glargina) para cubrir los requerimientos basales e insulina de acción corta (Regular) o ultracorta (Lispro o Aspart) para simular los picos prandiales de la insulina. La segunda modalidad utiliza la bomba de infusión portátil, para infundir únicamente insulina de acción corta o mejor aún ultracorta a una tasa variable, simulando el patrón secretorio normal<sup>10, 11, 24</sup>. En ambas modalidades, la dosis, las horas de administración y la tasa de infusión debe ser administrada por el paciente, asesorado por el equipo de salud y acorde con los resultados del monitoreo de la glicemia capilar<sup>10, 11, 24</sup>.

#### Administración de insulina por medio de múltiples dosis de insulina (MDI)

La administración de insulina debe cumplir dos metas:

- 1) Proporcionar una cantidad "basal" de insulina para evitar la hiperglicemia entre las comidas y durante la noche.
- 2) Proporcionar "bolos" de insulina para cubrir los aumentos postprandiales de glucosa y compensar la hiperglicemia.

Existen múltiples posibles combinaciones de insulina de corta acción y de larga acción para atender estas exigencias. Cada paciente debe desarrollar un régimen de insulina que funcione teniendo en consideración su estilo de vida y la farmacocinética de la insulina, acorde a lo indicado por su médico<sup>10, 11, 18, 19, 20</sup>.

#### Bolos de insulina

El comienzo de acción de la insulina lispro va de 5 a 10 minutos, con un efecto pico en 1 hora aproximadamente y una duración de 3 a 4 horas. Este perfil cubre el aumento de la glicemia causada por los alimentos. En caso de hiperglicemia preprandial, la

alimentación debe ser aplazada para darle tiempo a la insulina para bajar la glicemia (tabla IV). Una regla sencilla es esperar 20 minutos para glicemias de 200 mg/dl, 30 min. para valores de 300 mg/dl<sup>18, 21</sup>.

**Tabla IV. Retardo de insulina antes de la alimentación en minutos.**

Nivel de glicemia (mg/dL)	Insulina Lispro	Insulina Regular
< 70	0	0
71 - 150	0	20
151 - 200	10	30
201 - 250	15	40
251 - 300	20	50
301 - 350	30	60
351 - 400	40	70

### Insulina Basal

Monitoreo glicémico de control: El control glicémico puede ser seguido por hemoglobina glicosilada (Hb A<sub>1c</sub>) que aporta con seguridad el promedio de glicemia durante los tres meses previos. El porcentaje de HbA<sub>1c</sub> multiplicado por 20 % da una aproximación del nivel promedio de glicemia<sup>10</sup>.

El control glicémico a corto plazo tradicionalmente es determinado usando el autocontrol en casa con glicemias capilares antes de las comidas y antes de dormir; antes y después del ejercicio y ocasionalmente a media noche para descartar hipoglicemia o para ajustar dosis de insulina<sup>5, 10, 11, 25, 26</sup>.

#### Tratamiento de insulina con infusión crónica subcutánea (ISCI).

Existe mucha controversia en el uso de las bombas de infusión en niños menores de 5 años; en este grupo de edad, los padres asumen toda la responsabilidad del cuidado de la bomba. En niños de 6 a 9 años la limitante es el grado de conocimiento para el cálculo de la dosis de insulina con base a los gramos de carbohidratos y para realizar los cálculos de la dosis para la corrección de las hiperglicemias<sup>11, 24, 25, 26</sup>.

El comienzo del ISCI en niños, requiere en principio dosis de 0,4 U/kg/día ó 0,4 de la dosis diaria previa total para la infusión basal, esta cantidad se divide en 24 horas para la tasa horaria de infusión de insulina. Estas dosis se modifican en pacientes con fenómeno del amanecer o en paciente que presentan hipoglicemia nocturnas.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) señala a las bombas de infusión como una modalidad efectiva para lograr buen control metabólico y calidad de vida. Algunos estudios que comparan ambas modalidades de tratamiento (ISCI vs MDI) han mostrado un mejor control con ISCI y otros dan

resultados similares. En nuestro país el uso de las bombas de infusión ha sido bajo debido a su costo, la falta de un distribuidor comercial y el proveedor de suministros, y a lo cual se agrega la falta de divulgación de las ventajas del sistema ISCI <sup>27</sup>.

## EL FUTURO EN EL TRATAMIENTO INTENSIVO DE LA DIABETES

**Sensores de glicemia:** nuevos métodos de monitoreo de la glicemia son ahora posibles por monitoreo del control glicémico continuo. Se inserta el sensor en el tejido subcutáneo el cual muestra lecturas de glicemias intersticiales cada 10 a 20 minutos y trasmite la información a un monitor. El sensor pueden tener utilidad para determinar patrones glicémicos específicos tales como hipoglicemia nocturna e hiperglicemia postprandial, el efecto de ciertos alimentos y de la dosis de insulina. En el DCCT se demostró la importancia del control glicémico continuo en la diabetes tipo 1 <sup>10,12,24,26,28,29</sup>.

**Insulinas:** aún cuando no ha sido aprobada para uso general, la insulina inhalada ha obtenido mucho éxito en proveer insulina para el bolo preprandial; y se ha utilizado en niños de 6 años. Dos informes recientes describen la seguridad y la eficacia de la insulina inhalada en pacientes que padecen de diabetes tipo 1 y 2 durante un ensayo de 12 semanas; en estos estudios se administró una dosis de insulina ultralenta antes de dormir <sup>30</sup>.

La glargina (Lantus) es una insulina análoga de larga acción, con un inicio gradual de acción durante cuatro horas y una duración de la acción superior a las 20 horas. La absorción y la duración puede ser más previsible que con la ultralenta. Útil en la prevención de hipoglicemia nocturna, debido a las diferencias de pH. La glargina no se puede mezclar con otras insulinas, exigiendo una inyección separada para cada dosis <sup>5,13,14,22,27-31</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Becker D, Gras A. Diabetes Mellitus in child and adolescent. In: Kappy M, Blizzard R, Migeon C, eds. The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. Charles C Thomas. Publisher. Springfield. Illinois; 1994: 961.
2. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001; 38:221-229.
3. Lando HM. The New "Designer" insulin. *Clin Diabetes* 2000; 18:154-160.
4. Burge MR, Waters DL, Holcombe JH, Shade DS. Prolonged efficacy of short acting insulin Lispro in combination with human ultralente in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:920-927.
5. Buckingham B, Bluck B, Wilson D. Tratamiento Intensivo de la Diabetes en Pacientes Pediátricos. Chacra AR, eds. *Current Diabetes Report Latín América* 2002; 1:11-19.
6. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood Type 1; Diabetes Worldwide for the Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care* 2000; 23:1516-1526.
7. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2002. *Diabetes Care* 2002; 25(suppl 1):S5-S20.
8. Gunczler P, Lanes R, Díaz L, Esaa S. Presentación clínica y epidemiológica en el debut de la diabetes Mellitus en Venezuela. *Arch Venz Puer Ped* 1992; 55:32-47.
9. García BM. Manejo del niño diabético, lactante y preescolar. En *Avances en Diabetes Mellitus. VI Curso de Postgrado, Joslin Diabetes Center. Centro Medico Docente la Trinidad, Octubre - 2001.*
10. Unger Jeff. Intensive Management of Type I Diabetes. *Emergency Med* 2001; 5:30-43.
11. Ramos O. Consenso sobre Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus en el Niño y el Adolescente. Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), Punta del Este, Noviembre 2001: 6-30.
12. DCCT Research Group: the effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-986.
13. Bjorgaas M. Cognitive function in type 1 diabetic children with and without episodes of severe hypoglycemia. *Acta Pediatrics* 1997; 86:148-153.
14. Kaufman FR, Devgan S. Use of uncooked cornstarch to avert nocturnal hypoglycemia in children and adolescents with type I diabetes. *J. Diabetes Complications* 1996; 10:84-87.
15. Hershey T. Conventional versus intensive diabetes therapy in children with type 1 diabetes: effects on memory and motor speed. *Diabetes Care* 1999; 22:1318-1324.
16. Perriello G, De Feo P, Torlone E. Nocturnal spikes of growth hormone secretion cause the dawn phenomenon in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus by decreasing hepatic (and extrahepatic) sensitivity to insulin in the absence of insulin waning. *Diabetologia* 1990;33:52-59.
17. Campbell PJ, Bolli GB, Cryer PE, Gerich JE. Pathogenesis of dawn phenomenon in patients with insulin-dependent diabetes mellitus: accelerated glucose production and impaired glucose utilization due to nocturnal surges in growth hormone secretion. *N Engl J Med* 1985;31:1473-1479.
18. American Diabetes Association. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2002;25(Suppl 1):S50-S60.

19. Lawlor M, Laffel L. Nuevas tecnologías y abordajes terapéuticos para el tratamiento de la diabetes pediátrica. Chacra Antonio R, eds. Current Diabetes Report. Latin América 2002;1: 64-75.
20. Dills DG. Nuevos aspectos de la terapia con insulina en diabetes tipo 1 y 2. Chacra Antonio R Eds. Current Diabetes Report. Latín América, 2002; 1:1125-132.
21. Home P, Lindholm A, Riis A. For the European insulin Aspart vs human insulin in the management of long-term blood glucose control in type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. Diabet Med 2000;17:762-770.
22. Berger M. Safety of insulin glargine. Lancet 2000;356:2013-2014.
23. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH, insulin and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin Lispro. Diabetes 2000;49:2142-2148.
24. Brink SJ. How to apply the experience from the diabetes control and complications trial to children and adolescents?. Ann Med 1997;29:425-438.
25. Bode BW. Continuous glucose monitoring facilitates sustainable improvements in glycemic control. Diabetes 2000; 49(suppl.1):393.
26. Unger J. A primary care approach to continuous subcutaneous insulin infusion. Clin Diabetes 1999;17:113-120.
27. Marante D. Tratamiento Intensivo de la Diabetes Mellitus tipo 1: Bombas de Infusión de Insulina vs Dosis Múltiples. XI Seminario de Endocrinología Pediátrica y diabetes. Hospital de Clínicas Caracas. Noviembre-2002.
28. Hirsch IB. Intensive Treatment of Type 1 Diabetes. Med Clin North Am 1998; 82:689-719.
29. Renner R. Insulin Therapy in type 1 diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999;107 (suppl.2):S30-33.
30. Skyler JS, Cefalu WT, Kouride IA. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomized proof-of-concept study. Lancet 2001; 357:324-325.
31. Waldhäusl W. New insulin and insulin therapy: needs and reality. In Insulin States of the Arte. Marbug K and Bouchum H editors. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999;107(suppl 2):S44-S51.



GRUPO DE INVESTIGACION DEL METABOLISMO OSEO

## CURSO DE OSTEOPOROSIS 2003

INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES

### **Viernes 26 de Septiembre; 3 pm.:** Inauguración

- Anatomía y fisiología del hueso
- Metabolismo fosfocálcico
- Osteoporosis. Definición. Etiología. Clasificación
- Osteoporosis. Factores de riesgo

#### **Receso**

- Osteoporosis. Una enfermedad pediátrica
- Osteoporosis senil
- Osteoporosis por síndrome de mala absorción
- Osteoporosis sec. a enfermedad reumática

#### **Receso**

- Osteoporosis y litiasis renal
- Hiperparatiroidismo
- Diagnóstico de osteoporosis
- Nutrición en la tercera edad
- Fractura en la osteoporosis

### **Sábado 27 de Septiembre; 9 am.**

- Terapia hormonal antimenopáusica. Cómo individualizarla

- Terapia hormonal antimenopáusica y calidad de vida
- Terapia hormonal antimenopáusica y riesgo de cáncer
- Terapia hormonal de reemplazo y riesgos cardiovasculares

#### **Receso**

- Ejercicio en la tercera edad
- Manejo terapéutico de la osteoporosis
- Insuficiencia renal
- Suplemento de calcio
- Suplemento de vitamina D
- Calcitonina. *Novartis*

#### **Receso**

- Alendronatos. *Merck, Sharp and Dhome*
- Risendronato
- Tibolona
- Raloxifeno
- Otras posibilidades terapéuticas

### **Acto de Clausura**

VIERNES 26 SÁBADO 27 SEPTIEMBRE 2003

MÉRIDA

VENEZUELA



# HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO: ¿FACTOR DE RIESGO PARA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR?

**Mariela Paoli-Valeri**

Unidad de Endocrinología, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes. Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Mérida-Venezuela.

El eje hipotálamo-hipófisis-tiroides es un sistema de autocontrol de la función tiroidea sumamente sensible y se observa que un pequeño incremento en los niveles de las hormonas tiroideas, aún dentro del rango de referencia considerado normal, produce una disminución y hasta una supresión de la tirotrópina (TSH). Esta situación de niveles bajos de TSH sugiere un exceso leve de hormonas tiroideas a nivel sistémico, ya que indica que existe una concentración de las mismas suficientemente alta como para ejercer una retroalimentación negativa a nivel hipofisiario y disminuir la producción y secreción de TSH<sup>1,2</sup>. Así, aunque las hormonas tiroideas séricas pueden permanecer dentro del rango normal para la población, ellas superan el nivel umbral para la retroalimentación negativa del hipotálamo-hipófisis del individuo, y en consecuencia, la TSH disminuye<sup>3</sup>.

El nivel de TSH para diagnosticar esta condición, denominada hipertiroidismo subclínico (HS), es controversial. Antes de los ensayos de segunda y tercera generación de TSH, un nivel por debajo de 0,5 uU/mL de TSH era considerado como suprimido; actualmente se ha propuesto que se use para el diagnóstico un nivel de TSH menor de 0,1 uU/mL. Así, el Hipertiroidismo Subclínico es definido como una concentración sostenida de TSH menor de 0,1 uU/mL con concentraciones normales de tetrayodotirosina (T4L) y triyodotirosina (T3L) libres, en ausencia de disfunción hipotálamo-pituitaria o de enfermedad no tiroidea<sup>4</sup>. En el HS, los niveles de T4L y T3L se encuentran dentro del rango normal, usualmente hacia la mitad superior del rango, a diferencia del hipertiroidismo manifiesto (HM), donde se encuentran francamente elevadas con una TSH suprimida<sup>4</sup>.

Los pacientes con HS pueden presentarse asintomáticos, o pueden tener las manifestaciones clásicas de un HM, incluyendo bocio, palpitaciones,

tremor, nerviosismo, intolerancia al calor y sudoración<sup>5,6</sup>. En los pacientes geriátricos, estas manifestaciones muchas veces no son evidentes y pueden aparecer apáticos o presentar fibrilación auricular<sup>3</sup>.

La importancia del HS radica en que actualmente es considerado un estado de tirotoxicosis tisular leve, con una serie de manifestaciones sutiles que pueden conllevar a consecuencias más serias<sup>1</sup>. El objetivo de este artículo es presentar una revisión actualizada sobre la etiología, la epidemiología y los efectos a nivel cardiovascular de la hiperfunción subclínica de la tiroides, así como de sus repercusiones y las recomendaciones sobre su manejo terapéutico.

## ETIOLOGÍA

El HS puede ser de origen endógeno o exógeno. Es endógeno cuando se presenta en pacientes con enfermedad nodular de la tiroides, con enfermedad de Graves-Basedow, con tiroiditis subaguda y con tiroiditis silente o postparto. El HS es exógeno cuando resulta en pacientes que reciben tratamiento con levotiroxina, bien sea por una sobredosificación de levotiroxina al indicar terapia sustitutiva en casos de hipofunción tiroidea, o con la intención de dar terapia supresiva de TSH cuando se quiere disminuir el tamaño de un bocio benigno o por el antecedente de carcinoma de tiroides<sup>1,4</sup>. La causa más frecuente de HS es la terapia supresiva con levotiroxina en pacientes con antecedente de carcinoma de tiroides, puesto que algunos estudios han demostrado una menor frecuencia de recidivas del cáncer y mayor supervivencia en estos pacientes cuando la TSH se mantiene suprimida. Se ha reportado que hasta un 23,5% de pacientes recibiendo hormona tiroidea presentan HS<sup>1,4,7</sup>.

Se debe destacar que no todos los pacientes con TSH suprimida y T3L y T4L normales tienen HS, ya que estos resultados de laboratorio pueden observarse

## Dirigir correspondencia a:

*Dra. Mariela Paoli Valeri*: Profesora Asociada ULA. Jefe Unidad de Endocrinología - IAHULA, Mérida-Venezuela. paolimariela@hotmail.com.

en otras entidades como son: 1.-El Síndrome del Eutiroidismo Enfermo, situación en la que los pacientes con enfermedad severa no tiroidea desarrollan una especie de hipotiroidismo central transitorio; se puede hacer la diferencia con la determinación de TSH de tercera generación, porque un paciente eutiroidismo enfermo casi nunca tendrá niveles menores de 0,02 uU/mL, lo que es usual en la tirotoxicosis<sup>7</sup>. 2.-El uso de medicamentos como la amiodarona, que por su contenido de yodo puede simular un hipertiroidismo subclínico; la ingesta de cantidades farmacológicas de yodo; la dopamina y la dobutamina que producen una inhibición en la secreción de TSH; altas dosis de corticosteroides que pueden producir supresión de TSH con hormonas tiroideas normales. 3.-Finalmente, un hipotiroidismo central puede presentar TSH baja con T3L y T4L normales o bajas, aunque la TSH puede ser usualmente detectada con ensayos muy sensibles, ya que está disminuida, mas no suprimida<sup>1,4</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

La frecuencia de HS en adultos oscila, según las series, entre 0,7 y 3,9%, y en personas mayores de 60 años de edad entre 3 y 16%<sup>1,4,7,8</sup>. El rango tan amplio probablemente se debe a las diferencias en el nivel de TSH utilizado para hacer el diagnóstico de HS. Esto se evidencia en el estudio de Parle 2001<sup>2</sup>, donde se incluyeron pacientes mayores de 60 años de edad y la frecuencia de HS diagnosticada con una TSH <0,1 uU/mL, fue de 1,7%, pero si se incluyen aquellos pacientes con TSH <0,5 uU/mL, la frecuencia de HS asciende a un 6%. También se ha demostrado una frecuencia mayor de HS en áreas con deficiencia de yodo, así como una inducción de HS por la introducción de yodo como profilaxis en áreas previamente deficientes<sup>6</sup>.

La progresión del HS al hipertiroidismo manifiesto en una persona con bocio uni o multinodular es de 4-5% por año y algo menor en la Enfermedad de Graves-Basedow<sup>1,9</sup>. En el estudio de Parle 2001, 3 de 20 participantes con TSH <0,1 uU/ml (15% en total) presentaron hipertiroidismo manifiesto durante el seguimiento, a los 2, 3 y 4 años del inicio del estudio (5% por año)<sup>2</sup>. Otros autores reportan una progresión mas lenta, de 4,3% después de 4 años de seguimiento<sup>7</sup>.

Por otro lado, se ha observado en algunos estudios que un número importante de pacientes (hasta 50-60%) que presentaron niveles bajos de TSH, con el tiempo normalizaron espontáneamente sus niveles<sup>10</sup>, de allí, que para establecer el diagnóstico de HS se debe hacer un seguimiento mínimo y repetir los exámenes de laboratorio, de manera que se constate

una concentración sostenida de TSH menor de 0,1 uU/mL<sup>4</sup>.

## MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES EN EL HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO:

### Mecanismo de Acción de las Hormonas Tiroideas en el Corazón:

Las hormonas tiroideas tienen efectos importantes sobre el músculo cardíaco, la circulación periférica y el sistema nervioso autónomo, que alteran la hemodinámica cardiovascular de una manera predecible en pacientes con hipertiroidismo manifiesto. El estado tirotóxico induce profundas alteraciones en el sistema cardiovascular, incluyendo un incremento en el volumen sanguíneo total, una resistencia vascular sistémica disminuida y un tiempo circulatorio acortado; estos cambios hemodinámicos causan un incremento en el trabajo cardíaco, que lleva con el tiempo a la hipertrofia cardíaca. Además, existe una predisposición a arritmias, principalmente fibrilación auricular, debido al tono simpático aumentado, la mayor excitabilidad auricular y acortamiento del período refractario del sistema de conducción<sup>11</sup>.

El mecanismo de acción de la T3 en el corazón es sobre la expresión de genes específicos a nivel nuclear, moduladores de proteínas tanto estructurales como regulatorias<sup>8,11</sup>. La expresión de genes que regulan transportadores específicos en la membrana plasmática como la bomba sodio-potasio ATPasa, la de intercambio sodio-calcio y los canales de voltaje de entrada de potasio, son también controlados por las hormonas tiroideas<sup>12</sup>. Las hormonas tiroideas tienen también acciones extranucleares a nivel cardíaco, independientes del receptor nuclear, que influyen primariamente el transporte de aminoácidos, azúcares y calcio a través de la membrana celular<sup>8,11</sup>.

Muchos síntomas y signos en pacientes con hipertiroidismo sugieren además una anomalía del sistema nervioso autónomo. Aunque el efecto de las hormonas tiroideas sobre este sistema ha sido objeto de estudio por varios años, todavía existen dudas sobre la naturaleza de esta interacción. Se ha sugerido que hay una alta actividad adrenérgica y una baja actividad vagal en el hipertiroidismo, manifestada por un efecto cronotrópico e inotrópico positivo, pero la concentración de catecolaminas circulantes se ha encontrado normal y hasta disminuida<sup>13,14,15</sup>. Para explicar esta paradoja, se ha sugerido que la T3 produce un incremento en la densidad de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, aumentando la sensibilidad tisular a las catecolaminas<sup>16</sup>, o que produce una expresión aumentada de la proteína G

estimuladora<sup>17</sup> o que la T3 ejerce una acción símil a las catecolaminas, debido a su parecido estructural<sup>8</sup>.

### **Morfología, Función y Hemodinámica Cardíaca en el HS:**

El hipertiroidismo subclínico puede también estar asociado con cambios en la función y en la morfología cardíaca, similares a los que se observan en el hipertiroidismo manifiesto, e incluyen principalmente el aumento en la frecuencia cardíaca, el incremento en el índice de masa del ventrículo izquierdo y la inducción de arritmias supraventriculares, principalmente fibrilación ventricular<sup>3</sup>. Se debe señalar que estas complicaciones son más frecuentes en el HS endógeno, sobre todo cuando existe enfermedad tiroidea multinodular, ya que la anormalidad bioquímica es persistente y la frecuentemente edad avanzada de estos pacientes, los hace más propensos al riesgo de enfermedad cardíaca isquémica o estructural<sup>1</sup>. A pesar de que la mayoría de los estudios han reportado anormalidades cardíacas en el HS, éstas no han sido consistentemente halladas en todas las poblaciones estudiadas<sup>18</sup>.

Biondi y cols.<sup>6</sup>, estudiaron 23 pacientes en edad media de la vida con HS endógeno persistente por al menos 6 meses y los compararon con controles normales; encontraron mayor frecuencia de síntomas de tirotoxicosis, menor calidad de vida, mayor frecuencia cardíaca, incremento en la masa ventricular izquierda por engrosamiento de la pared posterior y del septum, una función ventricular aumentada y parámetros de función diastólica alterados en los pacientes. Consideran que estos cambios son secundarios a la sobrecarga cardíaca en el estado de HS debido al efecto adrenérgico indirecto y el efecto cronotrópico positivo directo de las hormonas tiroideas. La hipertrofia del ventrículo izquierdo es un factor de riesgo reconocido de morbilidad, mortalidad cardiovascular y de muerte súbita<sup>19</sup>. Igualmente un aumento persistente de la frecuencia cardíaca, tanto en jóvenes como en adultos, ha mostrado estar asociado con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular y no cardiovascular (Framingham)<sup>20</sup>. Así, los autores consideran que las personas con HS, sea endógeno o exógeno presentan síntomas y una serie de cambios cardiovasculares de riesgo, por lo que recomiendan que esta entidad sea considerada como una forma leve de tirotoxicosis tislular y no simplemente como un mecanismo compensatorio del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideas ante unos niveles normales-altos de hormonas tiroideas<sup>6</sup>. Previamente, los mismos autores<sup>5</sup> demostraron que el uso del betabloqueador bisoprolol, un  $\beta_1$  selectivo, en dosis bajas (2,5-5 mg/

día) en pacientes sometidos a terapia supresiva con levotiroxina, produjo una reducción de las manifestaciones de hiperfunción, la normalización de la frecuencia cardíaca, la desaparición de arritmias auriculares, la normalización del índice de masa ventricular izquierda por ecosonografía y mejoría de la función sistólica ventricular izquierda. Ellos concluyeron que la adición de bisoprolol mejoró la calidad de vida de estos pacientes con manifestaciones de sobreactividad adrenérgica y sugieren que los pacientes con HS, tanto jóvenes como ancianos, deben recibir tratamiento específico para su afección tiroidea, en casos de HS endógeno, o bien  $\alpha$ -bloqueadores, para atenuar los síntomas y signos del hipertiroidismo, mejorar la calidad de vida y evitar las consecuencias sobre el corazón de una exposición larga a un exceso leve de hormonas tiroideas<sup>5,6</sup>.

En apoyo a los estudios anteriores, Faber y cols.<sup>9</sup> estudiaron los cambios hemodinámicos por impedancia cardiográfica en 6 mujeres con HS endógeno comprobado antes y después de la normalización de TSH con yodo radiactivo. Observaron una reducción de la frecuencia cardíaca del 11%, del gasto cardíaco en un 19% y un aumento de la resistencia periférica del 30%. Además, obtuvieron una correlación entre los niveles de T3L y de TSH con los parámetros hemodinámicos. Concluyen en que el tratamiento del HS endógeno resulta en cambios favorables en los parámetros hemodinámicos del corazón y sistema vascular, compatibles con algún grado de exposición tislular excesiva a hormonas tiroideas previo al tratamiento. Petretta y cols.<sup>21</sup> estudiaron la hemodinámica cardiovascular y el control autónomo cardíaco en 30 pacientes con HS, 30 con HM y 20 controles entre 40 y 60 años de edad; encontraron cambios morfológicos del corazón solo en pacientes con HM y alteraciones del sistema autónomo, específicamente una reducción de la actividad parasimpática cardíaca tanto en el HM como en el HS. Esta marcada reducción en la actividad aferente del componente parasimpático junto con un incremento en la actividad simpática pueden contribuir a la génesis de la taquicardia sinusal en el hipertiroidismo.

Una contribución adicional es aportado por el estudio de Mercurio y cols.<sup>22</sup>, donde además de los cambios morfológicos y funcionales mencionados anteriormente reportan una menor tolerancia al ejercicio en pacientes en edad media de la vida (promedio de 44 años) quienes tenían terapia supresiva de larga data (2-20 años) con HS; encontraron una reducción en el consumo máximo de oxígeno y en el umbral anaeróbico con el ejercicio, lo cual sugiere, por un lado, una función aeróbica

máxima alterada y por el otro, una ocurrencia temprana de mecanismos anaeróbicos para producir energía, es decir una contribución anaeróbica inusualmente alta durante el ejercicio. La explicación de este fenómeno no está clara, sin embargo los autores refieren que probablemente la disfunción diastólica conlleva a una disminución de la función sistólica durante el ejercicio con la inhabilidad para aumentar el flujo sanguíneo necesario para satisfacer los requerimientos metabólicos. Estos son hallazgos menos severos a los reportados en pacientes con HM. Además, es interesante señalar, que a un subgrupo de estos pacientes se les tituló la levotiroxina para buscar la dosis mínima que lograba mantener la TSH en 0,1 uU/mL, notándose que todos los parámetros mejoraron posteriormente. Recomiendan un menor grado de supresión en pacientes con enfermedad benigna de la tiroides o bajo riesgo de recidiva del cáncer de tiroides, y en casos de alto riesgo de cáncer, estudiar la posibilidad de asociar  $\beta$ -bloqueantes.

Contrario a estos trabajos, Shapiro y cols.<sup>18</sup> reportan efectos cardíacos mínimos en un grupo de 17 pacientes, todos menores de 55 años, tiroidectomizados por cáncer de tiroides y con supresión documentada de TSH por la terapia de levotiroxina por al menos 1 año; este grupo se caracterizó por presentar pocos síntomas de hiperfunción tiroidea, y en relación a la frecuencia cardíaca, la frecuencia de arritmias supraventriculares, los índices de función sistólica y diastólica y el grosor de la pared interventricular, no hubo diferencias en comparación con los controles. Sin embargo, se evidenció un índice de masa ventricular izquierdo mayor en los pacientes, aunque aún dentro del rango normal. Los autores sugieren que las anormalidades cardíacas pueden ser más marcadas en pacientes tratados con levotiroxina que presenten síntomas adrenérgicos de tirotoxicosis, que en aquellos que son asintomáticos. En consecuencia, ellos sugieren que pacientes asintomáticos tratados con dosis supresivas de levotiroxina, pueden ser seguidos clínicamente sin necesidad de estudios cardíacos especiales. Estos son hallazgos muy diferentes a los reportados por la mayoría de los autores<sup>5,23</sup>.

#### **Arritmias Supraventriculares en el HS:**

La fibrilación auricular se considera un factor de riesgo independiente para eventos vasculares, sobre todo insuficiencia cardíaca congestiva y con menos frecuencia tromboembolismo arterial y eventos cerebrovasculares, y es una manifestación bien conocida del hipertiroidismo<sup>2,8</sup>. Se reporta una frecuencia de fibrilación en el 5 a 15% de los pacientes con HM, sobre todo mayores y el 38% de ellos

normalizan el ritmo cardíaco entre las 8 y 10 semanas de haber logrado el eutiroidismo. Entre pacientes con fibrilación auricular se ha encontrado al hipertiroidismo como causa de la misma en el 3-13% de los casos<sup>11,17,24</sup>.

Varios estudios han investigado el riesgo de fibrilación auricular en pacientes con HS. En 1994, Sawin y cols.<sup>25</sup> encontraron, en un estudio poblacional (Framingham), longitudinal, no seleccionado, con la participación de 2007 personas de 60 años de edad o más, seguidas por 10 años, que el 21% de las personas con niveles de TSH <0,1 uU/mL y 16% con niveles entre >0,1 y <0,4 uU/mL desarrollaron fibrilación auricular; el riesgo relativo de sufrir fibrilación auricular en personas con HS fue de 1,6 a 3,1, según el grado de tirotoxicosis subclínica, cuando se comparó con aquellos que tenían TSH normal. Auer y cols.<sup>24</sup> realizaron un estudio retrospectivo con la participación de 23638 personas seguidas desde 1986 hasta 1995 y encontraron que la frecuencia de fibrilación auricular fue de 13,2% en los pacientes con HM, de 12,7% con HS y de 2,3% en el grupo normal, con un riesgo 5 veces mayor de hacer fibrilación en la tirotoxicosis, tanto manifiesta como subclínica. Aunque algunos autores señalan que solo hay evidencia limitada de que una fibrilación auricular establecida en un paciente con HS revierta espontáneamente o por cardioversión una vez que se hayan normalizado los niveles de TSH con terapia antitiroidea<sup>1</sup>, en este estudio, luego de lograrse la eufunción tiroidea con medicamentos, radioyodo o cirugía, según el caso, el 24% de los pacientes con HM y el 19% con HS retornaron al ritmo sinusal y la mayoría de los sujetos que permanecieron con fibrilación auricular presentaban alguna enfermedad cardíaca subyacente. Estos estudios apoyan la visión de que el exceso leve de hormonas tiroideas puede resultar en morbilidad vascular a largo plazo y que pacientes mayores con TSH suprimida deben ser seguidas por el posible desarrollo de fibrilación auricular<sup>2,25</sup>. No se conoce si el tratamiento antitiroideo precoz puede prevenir la presentación de una fibrilación auricular en tales pacientes<sup>9</sup>. En otros estudios realizados con un menor número de pacientes y de menor edad (40±10 años), no se ha encontrado esta mayor frecuencia de fibrilación auricular en el HS<sup>6,18</sup>.

El HS puede agravar una enfermedad cardíaca preexistente y producir fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva, empeoramiento de una angina de pecho, o puede desencadenar eventos cardíacos, sobre todo en personas mayores de 60 años, donde ya la respuesta cardíaca está reducida por cierto grado de fibrosis intersticial, situación en



la cual, una masa ventricular incrementada por la presencia de un HS, puede empeorar la función cardíaca<sup>24,26</sup>. También influye el grado de hiperfunción existente, ya que son más sintomáticos y tienen mayores alteraciones cardíacas aquellos pacientes con una mayor supresión de TSH, así como también son mayores las anomalías en el HM que en el HS<sup>3</sup>.

La mayor frecuencia de arritmias en las aurículas que a los ventrículos se debe a diferencias en la sensibilidad de los dos tejidos a los efectos de las hormonas tiroideas. En animales de laboratorio, el metabolismo de la noradrenalina es marcadamente mayor en el tejido auricular que en el ventricular<sup>8</sup>. La capacidad de unión del  $\beta$ -adrenoreceptor en la aurícula derecha es el doble de la del ventrículo izquierdo<sup>27</sup>. También se ha reportado que alrededor del 26% de los receptores en la aurícula derecha son del subtipo  $\beta_2$ , mientras que en el ventrículo, éstos representan el 14%. El efecto de un exceso de hormonas tiroideas sobre la expresión de estos receptores, afecta la generación y propagación del impulso y de esta forma la génesis de arritmias<sup>28</sup>. Además, el nivel de expresión de los canales de voltaje de entrada de potasio es 30% mayor en la aurícula, comparado con el ventrículo y el miocardio, lo cual puede también explicar la diferencia observada<sup>12</sup>.

### **RIESGO DE MORTALIDAD EN EL HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO**

La mortalidad a largo plazo debida a las alteraciones cardiovasculares descritas en el HS se desconoce. El único trabajo al respecto es el de Parle y cols.<sup>2</sup> quienes realizaron un estudio poblacional de mortalidad en una cohorte de 1191 individuos mayores de 60 años que no recibían levotiroxina ni anti-tiroideos. Ellos midieron la concentración de TSH en 1988-89 y recogieron datos vitales en 1999, buscando quienes habían muerto y la causa de la muerte. Reportaron que una determinación de TSH baja ( $<0,5$  mU/mL) estuvo asociada con una mortalidad incrementada por todas las causas y en particular por enfermedad cardiovascular (riesgo relativo de 2,7 en promedio). Es interesante señalar que se encontró asociación entre mortalidad y niveles de TSH, pero no con los niveles de T4L o T3L, por lo que sugieren que la determinación de TSH es más específica como marcador tisular del estado tiroideo. Ellos concluyen que las personas con TSH persistentemente reducida (endógena) debieran ser consideradas para terapia, principalmente con yodo radiactivo, para restaurar la función tiroidea normal, con el objeto de reducir la mortalidad aumentada por causas circulatorias en

estos pacientes. Se requieren estudios prospectivos mejor controlados, donde se haga seguimiento en los niveles de TSH y se descarten otras posibles causas de una TSH disminuida, como es el Síndrome del Eutiroidismo Enfermo o el uso de algunos medicamentos, para definitivamente aclarar si el HS se asocia con una mayor mortalidad como lo sugieren estos resultados<sup>2</sup>.

Considerando que la frecuencia cardíaca aumentada, la hipertrofia ventricular izquierda y las arritmias supraventriculares, se han asociado con un mayor riesgo de mortalidad por causa cardiovascular, principalmente en personas mayores de 60 años de edad, y que son patologías que se han descrito en los pacientes con HS, se infiere que estos podrían ser los mecanismos involucrados en la mayor mortalidad reportada por Parle y cols.<sup>26</sup>. En tal sentido, Twickler y cols.<sup>29</sup> mencionan que apenas el 40% de los eventos cardiovasculares pueden ser explicados por los factores de riesgo cardiovascular clásicos, como HTA, dislipidemia y obesidad, por lo que son necesarios estudios como los de Parle y cols.<sup>2</sup>, para buscar otros mecanismos fisiopatológicos que relacionen los disturbios hormonales con la patología cardiovascular.

### **MANEJO TERAPÉUTICO DEL HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO**

#### **Hipertiroidismo Subclínico Endógeno:**

La mayoría de los autores está de acuerdo en que el HS está asociado con alteraciones a nivel cardiovascular por lo que debe indicarse tratamiento, especialmente en pacientes de riesgo como son los mayores de 60 años de edad y los que presentan alguna enfermedad cardíaca subyacente<sup>4</sup>. La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (American Association of Clinical Endocrinologists-USA) refiere que el HS asociado a bocio requiere tratamiento en la mayoría de los casos<sup>30</sup>. Sin embargo, hay controversia a nivel mundial al respecto; según refiere Toft en su revisión, el Colegio Royal de Médicos de Londres en 1996 y el Colegio Americano de Médicos en 1998, consideraron que no había acuerdo sobre los beneficios de detectar y tratar el HS endógeno<sup>1</sup>. Así, no hay recomendaciones universales para el manejo del HS y la terapia debe ser individualizada.

Es importante señalar que el diagnóstico de HS debe estar claro, por lo que se sugiere un período mínimo de seguimiento clínico y bioquímico de al menos 6 meses a 1 año para decidir dar terapia definitiva, sobre todo si los niveles de TSH son bajos pero detectables y no hay evidencia de enfermedad nodular tiroidea o de fibrilación auricular<sup>31</sup>, ya que hasta

un 50% de los pacientes pueden normalizar espontáneamente la TSH<sup>4</sup>. En ausencia de enfermedad tiroidea evidente es inapropiado realizar una ablación tiroidea definitiva<sup>32</sup>.

En pacientes con HS debido a nódulo tiroideo autónomo, único o múltiple, la normalización espontánea de la función tiroidea es poco probable y se recomienda el tratamiento con radioyodo y como segunda opción, la cirugía. Cuando el bocio nodular es grande la mayoría de los autores justifica la realización de tiroidectomía subtotal<sup>14</sup>. En los casos de HS debido a enfermedad de Graves Basedow o en casos dudosos, se recomienda una prueba terapéutica con medicamentos antitiroideos a dosis bajas, de 5-10 mg de metimazol o 50-100 mg de propiltiouracilo (PTU) por 6 meses; si es efectivo este tratamiento y las manifestaciones mejoran, se debe decidir mantener tratamiento médico hasta la remisión del cuadro o dar terapia ablativa con radioyodo<sup>1</sup>. Debe descubrirse la causa precisa del HS antes de intervenir definitivamente, ya que en casos de tiroiditis silente o postparto, una condición transitoria de hipertiroidismo, solo se requiere dar terapia sintomática<sup>4</sup>.

#### **Hipertiroidismo Subclínico Exógeno:**

Para evitar efectos adversos en pacientes que reciben levotiroxina, la dosis debe ser la mínima necesaria para alcanzar la meta deseada. Los pacientes que reciben terapia de reemplazo con levotiroxina por hipofunción tiroidea, deben mantener niveles normales de T4L y TSH (eutiroidismo), para lo cual se deben hacer los ajustes de dosis necesarios<sup>1</sup>. Los estudios sugieren que la terapia de reemplazo con levotiroxina no puede basarse solo en la simple observación clínica, sino que la dosis debe ser ajustada para obtener niveles de TSH dentro del rango<sup>33</sup>. Carr y cols.<sup>33</sup> estudiaron 21 pacientes hipotiroideos recibiendo levotiroxina y demostraron que los niveles de TSH fueron mucho más sensibles que los de T3L y T4L ante los pequeños incrementos o disminuciones de la dosis de levotiroxina; los niveles reducidos de TSH fueron marcadores de la función tiroidea aumentada, a pesar de observarse niveles de T3L y T4L dentro del rango estimado normal. Más de la mitad de los pacientes que recibieron una sobredosis de 25 ug de levotiroxina, tuvieron una TSH subnormal, pero menos del 10% de ellos presentaron elevación de la concentración de T4L. Casi todos los pacientes que recibieron una sobredosis de 50 ug de levotiroxina, tuvieron una TSH indetectable, pero menos del 10% tuvieron T4L elevada. La dosis promedio óptima de levotiroxina, observada en pacientes hipotiroideos, fue de 1,5 ug/kg/día.

Para pacientes en los cuales la meta es la supresión de TSH para prevenir el crecimiento de lesiones

benignas de la tiroides, la concentración de TSH debe ser mantenida entre 0,1 y 0,4 uU/ml. Para pacientes con cáncer tiroideo, sobre todo con enfermedad metastásica, puede ser necesaria una supresión mayor de TSH (0,05 uU/ml), pero se debe evitar que los niveles de hormonas tiroideas (T4L y T3L) excedan el límite superior del rango<sup>4</sup>. Un estudio reciente sugiere que es suficiente un nivel de TSH de 0,1 uU/ml para ejercer la máxima supresión de tiroglobulina sérica, ya que niveles más bajos de TSH no lograron disminuir en mayor grado este marcador tumoral<sup>34</sup>. Se debe aclarar el nivel de supresión de TSH óptimo en estos casos, para evitar sobredosificación innecesaria de levotiroxina.

#### **Terapias Alternativas:**

En aquellos casos que no se puede tratar la enfermedad tiroidea o que es necesaria la terapia supresiva de TSH como en pacientes con alto riesgo de recidiva del cáncer de tiroides, los efectos adversos del HS podrían también ser reducidos por terapias dirigidas al órgano blanco. Así, aunque se requieren estudios prospectivos para definir el papel de estos agentes terapéuticos, podría ser de ayuda el uso de antiplaquetarios, antitrombóticos y principalmente bloqueadores  $\beta$  adrenérgicos y otros antiarrítmicos, para reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular asociada con el hipertiroidismo tanto manifiesto como subclínico. Es recomendable el manejo conjunto entre el endocrinólogo y el cardiólogo en este tipo de pacientes<sup>8</sup>.

#### **CONCLUSIONES:**

El HS es una forma leve de hipertiroidismo, que puede estar asociado con cambios en el funcionamiento y morfología cardíaca. Se considera que el HS es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular, cuyas principales manifestaciones son la hipertrofia del ventrículo izquierdo, el aumento persistente de la frecuencia cardíaca y la fibrilación auricular, las cuales están asociadas a un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular y de muerte súbita. Es recomendable determinar los niveles de TSH en todo paciente con hipertensión sistólica, presión de pulso amplia, angina de inicio reciente, fibrilación auricular, hipertrofia ventricular o exacerbación de una enfermedad cardíaca isquémica subyacente.

En general se recomienda un tratamiento más agresivo del HS, tanto en pacientes jóvenes como en ancianos, sobre todo en aquellos que presentan manifestaciones adrenérgicas. El tratamiento se basa en la resolución de la enfermedad tiroidea subyacente, en los casos de HS endógeno o en el ajuste apropiado de la dosis de levotiroxina, en el HS exógeno. Otros tratamientos alternativos como

es el uso de los bloqueadores B-adrenérgicos, son una posibilidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Toft A. Subclinical Hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345: 512-516.
- Parle J, Maisonneuve P, Sheppard M, Boyle P, Franklyn J. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 2001; 358: 861-865.
- Burmeister L, Flores A. Subclinical Thyrotoxicosis and the heart. *Thyroid* 2002; 12: 495-499.
- Fatourech V. Subclinical thyroid disease. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 413-417.
- Biondi B, Fazio S, Carella C, Sabatini D, Amato G, Cittadini A, Bellastela A, Lombardi G, Sacca L. Control of adrenergic overactivity by B-Blockade improves the quality of live in patients receiving long term suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1028-1033.
- Biondi B, Palmieri E, Fazio S, Cosco C, Nocera M, Sacca L, Filetti S, Lombardi G, Perticone F. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4701-4705.
- Ross D. Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrinol Metab Clin NA* 2001; 245-264.
- Osman F, Gammage M, Sheppard M, Franklyn J. Cardiac dysrhythmias and thyroid dysfunction: the hidden menace?. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 963-967.
- Faber J, Wiinberg N, Schifter S, Mehlsen J. Haemodynamic changes following treatment of subclinical and overt hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 391-396.
- Parle J, Franklyn J, Cross K, Jones S, Sheppard M. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 34: 77-83.
- Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344: 501-508.
- Ojamaa K, Sabet A, Kenessey A, Cshenoy R, Klein I. Regulation of rat cardiac kv 1,5 gene expression by thyroid hormone is rapid and chamber specific. *Endocrinology* 199; 140: 3170-3176.
- Masiel C, Gallo L, Marineto J, Masiel L, Alves M, Paccola G. The role of the autonomic nervous system in the resting tachycardi of human hyperthyroidism. *Clin Sci* 1987; 72: 239-244.
- Osman F, Daykin J, Sheppard M, Franflyn J, Gammage M. Cardiac rhythm abnormalities in thyrotoxicosis – the explanation for excess vascular mortality. *J Endocrinol* 2000; 164: p321.
- Cacciatori V, Bellavere F, Pesarosa A, Delleria A, Gemma M, Thomaseth K, Castello R, Moghetti P, Mugge M. Power spectral analysis of heart rate in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2828-2835.
- Masiel B, Gallo L, Marineto J, Masiel L, Martins L. Autonomic control of heart rate during dynamic exercise in human hyperthyroidism. *Clin Sci* 1988; 75: 209-215.
- Klein I. Cardiovascular effects of hyperthyroidism. Disponible en: <http://www.uptodate.com/topics/topics/20562q2.htm>. Accesado: 04-09-2002.
- Shapiro L, Ong L, Ocampo E, Chance R, Lee M, Nanna M, Ferrick K, Surks M. Minimal cardiac effects in asymptomatic athyreotic patients chronically treated with thyrotropin-suppressive doses of L-thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2592-2595.
- Levy D, Garrison R, Savage D, Kannel W, Castelli W. Prognostic implication of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-1566.
- Kannel W, Kannel C, Paffenbarger R, Cupples L. Heart rate in cardiovascular mortality: The Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1489-1494.
- Petretta M, Bonaduce D, Spinelli L, Vicario M, Nuzzo V, Marciano F, Camuso P, De Sanctis V, Lupoli G. Cardiovascular haemodynamics and cardiac autonomic control in patients with subclinical and overt hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 691-696.
- Mercurio G, Panzuto M, Bina A, Leo M, Cabula R, Petrini L, Pigliaru F, Mariotti S. Cardiac function, physical exercise capacity and quality of life during long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine: effect of individual dose tailoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 159-164.
- Fazio S, Biondi B, Carella C. Diastolic dysfunction in patients on thyroid stimulating hormone suppressive therapy with levothyroxine: beneficial effect beta-blockade. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2222-2226.
- Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteger W, Eber O, Eber B. Subclinical Hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001; 142: 838-842.
- Sawin C, Geller A, Wolf P, Belanger A, Baker E, Bacharach P, Wilson P, Benjamin E, D'Agostino R. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331: 1249-1252.
- Biondi B, Palmieri E, Lombardi G, Fazio S. Effects of thyroid hormone on cardiac function: the relative importance of heart rate, loading conditions and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 968-974.
- Golf S, Lovstad R, Hansson V. Beta-adrenoreceptor density and relative number of beta-adrenoreceptor subtypes in biopsies from human right atrial, left ven-

Hipertiroidismo subclínico: ¿factor de riesgo para enfermedad cardiovascular?

- tricular, and right ventricular myocard. *Cardiovasc Res* 1985; 19: 636-641.
28. Stiles G, Taylor S, Lefkowitz R. human cardiac beta-adrenergic receptors: subtype heterogeneity delineated by direct radioligand binding. *Life Sci* 1983; 33: 467-473.
29. Twickler T, Cramer M, Koppeschaarh H, de Vries W, Erkelens D. Mortality in the elderly patient with subclinical hyperthyroidism. *Lancet* 2002; 359: 799.
30. American Association of Clinical Endocrinologists releases clinical guidelines for thyroid disease. *Am Fam Physician* 1995; 51: 679-680.
31. Díez J, Iglesias P. Mortality in the elderly patient with subclinical hyperthyroidism. *Lancet* 2002; 359: 797.
32. Toft A, Beckett G. Mortality in the elderly patient with subclinical hyperthyroidism. *Lancet* 2002; 359: 797-798.
33. Carr D, Mcleod D, Parry G, Thornes H. Fine adjustment of thyroxine replacement dosage: comparison of the thyrotropin releasing hormone test using a sensitive thyrotrophin assay with measurement of free thyroid hormones and clinical assesment. *Clin Endocrinol* 1988; 28: 325-333.
34. Burmeister L, Gousmaz M, Mariash C, Openheimer J. Levothyroxine dose requeriments for thyrotropin suppression in the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 344-350.



**EL POSTGRADO DE ENDOCRINOLOGÍA DE LA ULA-IAHULA Y LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO, CAPÍTULO MÉRIDA**

INVITAN

**AL CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO**  
a realizarse en Mérida los días 13 al 15 de Noviembre, 2003



**MÓDULO 1. REPRODUCCION:**

Jueves 13 de Noviembre de 2:30 a 6 pm.

1. Nuevos Paradigmas en la, Terapia Hormonal de Reemplazo en Mujeres Posmenopáusicas  
Dra. Elsy Velásquez, Endocrinólogo, Mérida
2. Osteoporosis: Dimensiones Actuales en su Tratamiento  
Dra. Lilia Uzcátegui, Endocrinólogo, Mérida
3. Aproximación. Diagnóstica y Terapéutica, del Hirsutismo  
Dr. Roald Gómez, Endocrinólogo, Mérida
4. Avances en la Anticoncepción Hormonal  
Dra. María Eugenia Noguera, Ginecólogo, Mérida
5. Insuficiencia Androgénica en la Mujer  
Dr. Jesús A. Osuna, Endocrinólogo, Mérida

**MÓDULO II. ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA:**

Viernes 14 de Noviembre de 8:30 am. a 12 m.

1. Previendo la Enfermedad Cardiovascular desde la Infancia  
Dra. Mariela Paoli, Endocrinólogo, Mérida
2. Trastornos del Crecimiento Intrauterino: Impacto Metabólico en el Adulto  
Dr. Carlos Carrera, Caracas
3. Aspectos Diagnósticos y Terapéuticos del Síndrome de Talla Baja  
Dr. José Luis Martínez, Pediatra, Mérida
4. Maduración Sexual Temprana versus Pubertad Precoz: Diagnóstico y Tratamiento  
Dra. Yajaira Zerpa de Miliari, Endocrinólogo
5. Criptorquidia: Importancia del Diagnóstico y Tratamiento Precoz  
Dr. Roald Gómez, Endocrinólogo, Mérida

**MÓDULO III. DIABETES MELLITUS:**

Viernes 14 de Noviembre de 2:30 a 6 pm

1. Prevención, de la Diabetes Mellitus tipo 2: Papel de la Actividad Física y la Nutrición.

Dra. Jenny Rivera de Odreman, Endocrinólogo, Mérida

2. De los Hipoglicemiantes Orales a la Insulina  
Dra. Denise Mamán de Alvarado, Endocrinólogo, Mérida
3. Reto de la Década: Manejo del Paciente Diabético, Hipertenso  
Dr. Abdel Fuenmayor, Cardiólogo, Mérida
4. Nuevas Direcciones en la Patogénesis y Tratamiento de la Nefropatía Diabética  
Dra. Onelia Orense de Gil, Nefrólogo, Mérida
5. Diagnóstico y Tratamiento de Complicaciones Gastrointestinales en el Diabético  
Dra. Dacil Martínez, Gastroenterólogo, Mérida

**MÓDULO IV. TÓPICOS EMERGENTES EN ENDOCRINOLOGÍA:**

Sábado 15 de Noviembre de 8:30 am. a 12 m.

1. Utilidad de los índices de Sensibilidad Insulínica en la Práctica Clínica  
Dr. Carlos Carrera, Endocrinólogo, Caracas
2. Obesidad y Salud  
Dra. Irene Ramírez, Endocrinólogo, Mérida
3. Papel de la Leptina en la Fisiología Humana  
Dra. Elsy Velásquez, Endocrinólogo, Mérida
4. Estatinas: Más allá del Efecto Hipolipemiente  
Dr. Diego Dávila, Cardiólogo, Mérida
5. Controversias en el uso de Antioxidantes en Medicina  
Dr. Andrés Bermúdez, Endocrinólogo, Mérida
6. Síndrome Plurimetabólico: Reto Clínico-Terapéutico en la Medicina Actual  
Dr. Aurelio Lopresti Internista, Mérida

**Dra. Lilia Uzcátegui de Saughi**  
Coordinadora Postgrado

**Dra. Mariela Paoli de Valeri**  
Pdta. Capítulo Mérida SVEM

**Dr. Roald Gómez**  
Coordinador del Curso



# AUTOINMUNIDAD Y FUNCIÓN TIROIDEA EN ESCOLARES DE 2 REGIONES DEL ESTADO MÉRIDA CON DEFICIENCIA DE YODO CORREGIDA

*Elsy Velázquez-Maldonado, Marietta Borges O\*, Rita Zambrano D., Vanesa Villarroel, Egleé Mendoza\*\*, Tamara Solano\* y Gabriela Arata-Bellarbarba.*

Laboratorio de Neuroendocrinología y Reproducción, Unidad de Endocrinología, I.A.H.U.L.A., Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela. \* Hospital Militar, Carlos Arvelo, Caracas-Venezuela. \*\* Policlínica Metropolitana, Caracas-Venezuela

## RESUMEN

**Objetivo:** El presente estudio transversal fue planificado para evaluar la presencia de anticuerpo antitiroideo anti-peroxidasa (ac.anti-TPO) y la función tiroidea, en dos áreas endémicas de bocio, con deficiencia de yodo corregida.

**Métodos:** Se estudiaron 109 escolares, de ambos sexos, entre 6-12 años de edad, procedentes de Bailadores (BA=54) y Mucuchíes (MU=55). El diagnóstico de bocio se obtuvo por palpación clínica. La yoduria se determinó en 34 niños de BA y en 37 de MU, mientras que la concentración sérica de T4 libre (T4L), T3 libre (T3L), T3 total (T3T), TSH y ac.anti-TPO fueron determinadas en todos los escolares estudiados. Adicionalmente se realizó la cuantificación de T3T y ac.anti-TPO en uno de los progenitores de cada niño.

**Resultados:** En BA, el 53,5% de los escolares presentaron bocio y en MU el 42,5%. La mediana de la excreción urinaria de yodo no fue estadísticamente diferente entre ambos grupos (BA=181 µg/L, MU=200 µg/L). La frecuencia global de detectabilidad de ac.anti-TPO en escolares fue del 45,5%, pero solo el 5% presentó seropositividad. Una concentración de ac. anti-TPO, entre 10 y 30 UI/mL, se observó en el 39% de los niños de BA y 40% en MU; 87% en adultos de BA y 54% en MU. En BA, concentraciones de ac.anti-TPO mayores de 30 UI/mL se observaron en el 10% de los niños y en el 17% de los adultos; en MU, no se observó ningún caso positivo para ac.anti-TPO en niños, mientras que en adultos la frecuencia de positividad fue del 8%. Las pruebas de función tiroidea de los escolares y de los progenitores de ambas regiones fueron similares y compatibles con estado de eufunción. No hubo asociación entre la presencia de ac.anti-TPO y bocio.

**Conclusiones:** Estos resultados indican que la corrección de la deficiencia de yodo en las áreas endémicas estudiadas se asocia con una alta frecuencia de detectabilidad de ac.anti-TPO, sin cambios en la función tiroidea.

**Palabras clave:** ac.anti-TPO; bocio endémico; yodación.

## ABSTRACT

**Objective:** This cross-sectional study was designed to evaluate the thyroid peroxidase autoantibody (TPO-Ab) concentrations and thyroid function in schoolchildren from two geographic regions where iodine deficiency was corrected.

**Methods:** One hundred nine schoolchildren 6 to 12 years of age were studied: Bailadores (BA=54) and Mucuchíes (MU=55). Goiter size, urinary iodine, and serum freeT<sub>4</sub>, freeT<sub>3</sub>, total T<sub>3</sub>, TSH and TPO-Ab were measured. Total T<sub>3</sub> and TPO-Ab were also determined in some parents.

**Results:** Overall frequency of TPO-Ab detectability and positivity in schoolchildren were 45,5% and 5% respectively. TPO-Ab concentration ranging between 10-30 UI/mL was observed in 39% of children from BA and 40% from MU; 87% of parents from BA and 54% from MU. TPO-Ab concentration >30 UI/mL was observed in 10% of children and 17% of their parents. None of the children from MU had positive TPO-Ab, while 8% of their parents were positive. Median urinary iodine was similar in both regions (BA=181 µg/L, MU=200 µg/L). Thyroid function tests were normal in all cases. Goiter was found in 53,5% of children from BA and 42,5% from MU. No association between goiter and ac.TPO-Ab concentration was observed.

**Conclusions:** These results suggest that in both endemic goiter regions, sufficient iodine prophylaxis by iodized salt is frequently associated with low detectable TPO-Ab levels and no changes in thyroid function.

**Key word:** TPO-Ab; endemic goiter; iodine prophylaxis.

## INTRODUCCIÓN

La deficiencia de yodo ha sido considerada como uno de los principales factores etiológicos de bocio, hipotiroidismo y cretinismo<sup>1-3</sup>. Los programas de yodación de la sal han resultado en un efecto beneficioso sobre la reducción de bocio y otros desordenes por deficiencia de yodo sin embargo, algunos efectos adversos han sido reportados<sup>4</sup>. Los

### Dirigir correspondencia a:

Gabriela Arata-Bellarbarba. Profesor Titular-ULA, Apartado 42, Mérida-Venezuela. Tele-Fax: 0274-2710436. arabella@icnet.com.ve

mas frecuentes son el hipertiroidismo y la inducción de autoinmunidad tiroidea<sup>5,6</sup>. Estudios epidemiológicos han sugerido una relación directa entre la ingesta de yodo y el desarrollo de enfermedad tiroidea autoinmune en sujetos genéticamente predispuestos<sup>7</sup>; sin embargo, en un estudio realizado en adolescentes de la India, no se observó correlación entre la concentración de yodo urinario y la presencia de anticuerpos antitiroideos o tiroiditis autoinmune<sup>8</sup>. Recientemente Zimmermann y cols<sup>9</sup> en escolares con bocio por deficiencia severa de yodo, no observaron un aumento significativo en la autoinmunidad tiroidea un año después del inicio del tratamiento con sal yodada. Estudios realizados en Venezuela en 1993 por el Instituto Nacional de Nutrición (INN), reportaron una prevalencia de bocio en el estado Mérida del 63,5% asociada a una disminución de la excreción de yodo urinario en el 32% de los casos<sup>10</sup>. En consecuencia, se afianzó el Programa Nacional de Control y Eliminación de los Desordenes por Deficiencia de Yodo. La evaluación externa de este programa (International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders, ICCDD)<sup>11,12</sup>, demostró que el 94% de la sal que se consume, esta adecuadamente yodada y que la mediana de la excreción urinaria de yodo, ubicada en 13 mg/L en 1993 aumento a 187mg/L en 1999. Según este último estudio, Venezuela es un país certificado como libre de deficiencia de yodo<sup>11</sup>. Sin embargo, en ese mismo estudio la prevalencia clínica de bocio ha permanecido alta (30%) lo cual podría reflejar un efecto residual ó a la presencia de otros factores etiológicos que pudiesen estar influyendo en la persistencia de esta patología. El propósito de este estudio fue investigar el comportamiento del anticuerpo antitiroideo anti-peroxidasa (ac.anti-TPO) y la función tiroidea en escolares y sus parientes adultos procedentes de dos áreas endémicas de bocio, con deficiencia de yodo corregida.

## MATERIALES Y METODOS

*Sujetos:* Se estudiaron 109 escolares, de ambos sexos, de 6 a 12 años de edad procedentes de Bailadores (BA=55) y Mucuchies (MU=54). También se estudió uno de los padres de cada niño. Los sujetos fueron informados de las características del estudio y se obtuvo el consentimiento para la realización del mismo.

*Métodos:* La presencia de bocio fue estimada por palpación clínica, según recomendaciones de la WHO/UNICEF/ICCIDD<sup>13</sup>. De cada población de escolares se tomaron al azar muestras de orina para la determinación de la yoduria (BA=34; MU=27). En condiciones de ayunas se tomó muestra de sangre

venosa para la determinación de anticuerpos anti peroxidasa tiroidea (ac.anti-TPO), T3 total, T3 libre, T4 libre y TSH. En los adultos solo se cuantificó ac.anti-TPO y T3 total. La determinación de ac.anti-TPO se realizó por quemiluminiscencia (IMMULITE, DPC, CA); de acuerdo a la concentración obtenida, los datos se agruparon en 3 categorías: no detectable: <10 UI/mL; detectable:  $\geq 10 \leq 30$  UI/mL; positivo:  $\geq 30$  UI/mL. Las hormonas se cuantificaron por: electroquemiluminiscencia la T3Total y la T3 libre por radioinmunoensayo (Diagnostic Products Laboratories, USA), la TSH y la T4 libre por quemiluminiscencia (Diagnostic Systems Laboratories, CA, USA). La cuantificación de yodo en la orina se realizo por espectrofotometría usando la reacción de Sandell-Kolthoff<sup>14</sup>.

*Análisis estadístico:* Se determinaron las distribuciones porcentuales de las variables estudiadas en las 2 regiones. Las variables estudiadas se presentan en promedios  $\pm$  error estándar de la media; para la yoduria se utilizó la mediana como medida de tendencia central. La diferencia entre las frecuencias se analizó utilizando la prueba de  $\chi^2$ , ó la prueba *t-Student* para las variables continuas. Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

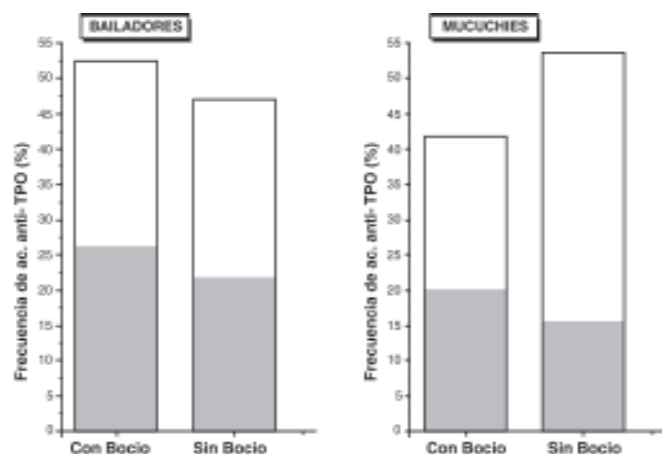
Como se puede observar en la Tabla I, clínicamente se obtuvo una frecuencia de bocio similar en ambos grupos de escolares, aunque esta fue mas alta en la región de Bailadores. La mediana de la excreción urinaria de yodo no fue estadísticamente diferente entre ambos grupos. La concentración de T3total de los escolares y de los progenitores de ambas regiones fueron similares (BA- escolares:  $1,81 \pm 0,28$  y adultos:  $1,82 \pm 0,30$ ; MU-escolares:  $1,85 \pm 0,34$  y adultos:  $1,83 \pm 0,32$ ) y compatibles con estado de eufunción. Tomando en cuenta la presencia o no de bocio, la frecuencia porcentual de detectabilidad de ac.anti-TPO, incluyendo los casos positivos, fue de 27% en los escolares con bocio y 22% de los escolares sin bocio, provenientes de BA (Figura 1); aunque la frecuencia fue mayor en los niños con bocio la diferencia no fue estadísticamente significativa. En los escolares de MU, estos valores fueron mas bajos: 20% con bocio y 16% sin bocio pero la diferencia no fue significativa. No hubo asociación entre bocio y presencia de ac.anti-TPO.

Al comparar niños con adultos, la frecuencia de detectabilidad de ac.anti-TPO fue de 49% y 87% en los de BA y de 40% y 54% respectivamente, en los individuos procedentes de MU (Figura 2). Entre los niños de ambas regiones la frecuencia no fue estadísticamente significativa mientras que en los

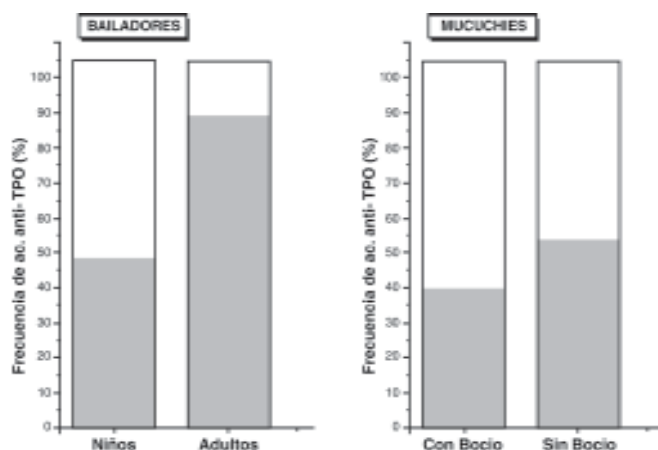
**Tabla I : Frecuencia de bocio, yoduria y perfil tiroideo en escolares de Bailadores y Mucuchíes (Estado Mérida).**

	Bocio %	Yoduria ug/L	TSH $\mu$ UI/ml	T4L ng/dL	T3L pg/mL	T3T ng/mL
Bailadores	53,5	181 (105-273)	2,12 $\pm$ 1,1	1,33 $\pm$ 0,22	3,25 $\pm$ 0,89	1,81 $\pm$ 0,28
Mucuchíes	42,6	201 (103-298)	2,48 $\pm$ 1,06	1,54 $\pm$ 0,20	1,85 $\pm$ 0,34	

Valores promedio  $\pm$  error estándar de la media. \*  $p < 0,001$  Mucuchíes vs Bailadores. <sup>a</sup> Mediana: (rango)



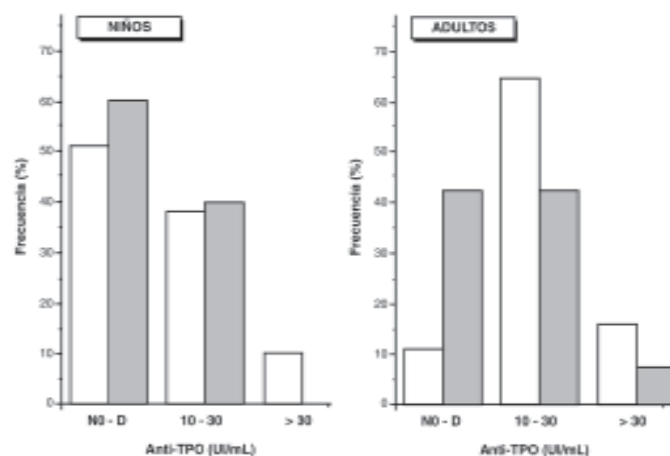
**Figura 1.** Detectabilidad de ac.anti-TPO: ■ detectable; □ no detectable, en relación a la presencia de bocio en escolares de Bailadores y Mucuchíes (estado Mérida)



**Figura 2.** Detectabilidad de anti-TPO: ■ detectable; □ no detectable, en los niños y en sus padres, procedentes de Bailadores y Mucuchíes, (estado Mérida).

adultos, la frecuencia de ac.antiTPO fue significativamente mayor ( $p < 0,05$ ) en la región de BA.

La positividad de ac. anti-TPO fue observada en el 17% de los adultos y en el 10% de los niños procedentes de BA mientras que en MU la positividad de ac.anti-TPO fue observada en el 8% de los adultos y ningún caso fue detectado en los niños.



**Figura 3.** Anticuerpos anti-TPO en niños y en sus padres procedentes de Bailadores (■) y Mucuchíes (□) del Estado Mérida.

## DISCUSIÓN

La frecuencia global de detectabilidad de ac.anti-TPO en escolares fue del 45,5%, pero solo el 5% presentó seropositividad. Al igual que estudios previos realizados en áreas deficientes de yodo<sup>15,16</sup>, esta alta frecuencia de detectabilidad de anticuerpos se caracterizó por tener bajas concentraciones sin alteraciones funcionales tiroideas en la mayoría de los casos<sup>17,18</sup>. Estos hallazgos caen dentro del concepto de que el desarrollo de bocio por deficiencia de yodo puede sobreexponer el sistema inmune a antígenos tiroideos condicionando reacciones inmunes de tipo humoral o mediadas por células<sup>15,16</sup>. Diversos estudios han indicado que la suplementación de yodo en áreas deficientes puede precipitar la aparición de enfermedad tiroidea autoinmune<sup>19</sup> la cual, puede manifestarse como bocio o como atrofia tiroidea. La forma bociosa puede presentarse como una tiroiditis linfocítica focal o difusa; ésta última cuando se asocia con cambios eosinófilos y destrucción tisular se denomina tiroiditis de Hashimoto y está asociada con aumento en los títulos de anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomales<sup>20</sup>. En Venezuela, el programa de yodación de la sal se inició en 1993 y en 1999 fue certificado como país libre de deficiencia de yodo. Diez años después, nuestros resultados indican que en una muestra de escolares, provenientes de 2 regiones con bocio por

deficiencia de yodo, el % de detectabilidad de ac.anti-TPO fue en promedio del 45,5% independiente del volumen tiroideo. No podemos determinar si la seropositividad observada en nuestro estudio representa una condición reversible tal como fue descrita en el estudio de Kahaly, y cols<sup>20</sup> en el cual, la disfunción tiroidea y la autoinmunidad, observada en el 19% de los pacientes a los 6 meses del tratamiento con 0,5 mg de yodo por día como yoduro de potasio, remitió drásticamente al suspender el tratamiento. Esta bien establecido que la yodación preventiva, reduce la frecuencia de bocio, sin embargo los resultados son contradictorios en lo que respecta a la autoinmunidad, probablemente debido a diferentes concentraciones de yodo utilizadas en los programas de yodación<sup>21</sup> y a períodos de tratamiento y de observación variables<sup>9</sup>. El yodo es esencial para la función tiroidea normal y la mayoría de los individuos toleran la gran variabilidad de los niveles de yodo en la dieta; Como resultado del efecto inhibitorio agudo del exceso de yodo intra-tiroidea, se produce inhibición de la síntesis hormonal. Esta autorregulación implica una disminución en la capacidad de atrapamiento de yodo por la tiroides, quizás como expresión en la disminución del sistema de cotrasporte Na-I. Sin embargo, un subgrupo de individuos pueden desarrollar disfunción tiroidea y autoinmunidad posterior a la exposición de yoduros<sup>22,23</sup>.

Se ha reportado que la prevalencia de tiroiditis autoinmune varía según la raza, esta, ha sido atribuida en parte a la diferente predisposición inmunogénica<sup>24</sup>. En este estudio la frecuencia de detectabilidad y positividad de ac.anti-TPO fue mayor en la región de Bailadores tanto en los escolares como en sus progenitores, y ningún caso positivo en niños de la población de Mucuchíes. Estos resultados podrían indicar que la mayor frecuencia de positividad antitiroidea en BA pudiera ser reflejo de una variación étnica dentro del área andina. Cabe destacar que la positividad de ac.anti-TPO no se asoció con alteraciones en la función tiroidea aun cuando un alto porcentaje de los escolares de ambas poblaciones tenían bocio. La concentración de yodo en orina, confirma que la suplementación de yodo es adecuada. Diversos estudios han demostrado que la reposición adecuada de yodo conlleva a una reducción significativa (< del 5%) del bocio endémico<sup>1,3,8</sup>, en este trabajo, contrario a lo esperado la prevalencia de bocio permanece alta. La tiroiditis inducida por yodo podría ser la causa de una prevalencia aumentada de bocio residual en áreas endémicas bajo profilaxis de yodo bien sea por acción directa o en combinación con otros factores<sup>25</sup>. Como

factor limitante de este trabajo hay que señalar que no existen referencias acerca de la frecuencia de marcadores de autoinmunidad tiroidea previos al Programa de yodación de la sal, por lo que sería importante reevaluar periódicamente la yoduria, la concentración de anticuerpos antitiroideos y la prevalencia de bocio.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hetzel BS. Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *Lancet* 1983; ii:1126-1129.
2. WHO/UNICEF/ICCIDD. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through SALT iodization. WHO, Geneva, WHO/NUT/ 1994; 94.6:1-55.
3. Delange F, de Benoist B, Pretell E, Dunn JT. Iodine deficiency in the world: Where do we stand at the turn of the century. *Thyroid* 2001;11:437-447.
4. Delange F. Risk and benefits of iodine supplementation. *Lancet* 1998; 351:923-924.
5. Bourdoux PP, Ermans AM, Mukalay wa Mukalay A, Filetti S, Vigneri R. Iodine-induced thyrotoxicosis in Kivu, Zaire. *Lancet* 1996; 347:552-553.
6. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996;335:99-107.
7. Tsatsoulis A, Jonson EO, Andricula M, Calogera C, Svarna E, Spyroy P, seferiadis K, Tsolas O. Thyroid autoimmunity is associated with higher urinary iodine concentrations in an iodine-deficient area of Northwestern Greece. *Thyroid* 1999;9:279-283.
8. Marwaha RK, Tandon N, Narak AK, Gupta N, Verma K, Kochupillai N. Hashimoto's thyroiditis: countrywide screening of goitrous healthy young girls in postiodization phase in India. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;83:765-769.
9. Zimmermann MB, Moretti D, Chaouki N, Torresani T. Introduction of iodized salt to severely iodine-deficient children does not provoke thyroid autoimmunity: a one-year prospective trial in northern Morocco. *Thyroid* 2003;13:199-203.
10. Instituto Nacional de Nutrición. Programa Nacional para el Control y Eliminación de las Deficiencias de Yodo. Resultados de la encuesta escolar de prevalencia de los desordenes por deficiencia de yodo. Estado Mérida – Venezuela 1993.
11. WHO/UNICEF/ICCIDD. Global Prevalence of Iodine Deficiency Disorders. MDIS Working paper N°1. Geneva 1993.
12. Instituto Nacional de Nutrición. Evaluación Externa del Programa Nacional de Control y Eliminación de los Desordenes por Deficiencia de Yodo. Caracas-Venezuela-1999.
13. WHO/UNICEF/ICCIDD. Technical consultation on IDD indicators. Report of a meeting in Geneva, 1992.
14. Dunn JT, Crutchfield HF, Gutekunst R, Dunn AD. Two



- simple methods for measuring iodine in urine. *Thyroid* 1993; 3:119-123.
15. Fenzi GF, Giani C, Ceccarelli P. Role of autoimmune and familial factors in goiter prevalence. Studies performed in a moderately endemic area. *J Endocrinol Invest* 1986;9:161-164.
  16. Mariotti S, Sansoni P, Barbesino Y. Thyroid and other organ-specific autoantibodies in healthy centenarians. *Lancet* 1992; 339:1506-1508.
  17. Aghini-Lombardi F, Antonagelli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F, Rago T, Grasso L, Valeriano R, Valestrieri A, Pinchera A. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:561-566.
  18. Bryhni B, Aanderud S, Sundsfjord J, Rekvig OP, Jorde R. Thyroid antibodies in northern Norway: prevalence, persistence and relevance. *J Int Med* 1996;239:517-523.
  19. Boukris MA, Koutras DA, Souvatzoglou A, Evangelopoulou A, Vrontakis M, Mouloupoulos SD. Thyroid hormone and immunological studies in endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:859-862.
  20. Kahaly GJ, Dienes HP, Beyer J, Hommel G. Iodide induces thyroid autoimmunity in patients with endemic goiter: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol* 1998;139:290-297.
  21. Lind P, Kumnig M, Heinisch I, Mikosch P, Gallwitsch HJ, Kresnik E, Gomez I, Unterwegwer O, Aigner H. Iodine supplementation in Austria: methods and results. *Thyroid* 2002;12:903-907.
  22. Konno N, Makita H, Yuri K, Iizuka N, Kawasaki K. Association between dietary iodine intake and prevalence of subclinical hypothyroidism in the coastal regions of Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:393-397.
  23. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev* 1994;15:788-830.
  24. Hawkis BR, Cheah PS, Dawkins RL, Dawkins B, Rodger B. Autoantibodies in an Australian population. Prevalence and persistence. *J Clin Lab Immunol* 1979;2:211-215.
  25. Heinisch M, Kumming G, Asbôck D, Mikosch P, Gallowitsch H-J, Kresnik E, Gomez I, Unterwegwer O, Lind P. Goiter prevalence and urinary iodide excretion in a formerly iodine-deficient region after introduction of statutory iodization of common salt. *Thyroid* 2002;12:809-814.

#### AGRADECIMIENTO

Este trabajo fue realizado con el soporte económico del Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico de la Universidad de Los Andes: proyectos 691-00 EM-B y CVI-ADG-M10 y de el Laboratorio Farmacéutico Merck-Venezuela.

**CONGRESOS**

**2003**

- |                   |   |
|-------------------|---|
| <b>Julio</b>      | Congreso Panamericano de Endocrinología COPAEN, Cartagena-Colombia: 26-29<br>Email: <a href="mailto:copaen2003@cablenet.co">copaen2003@cablenet.co</a>  |
| <b>Agosto</b>     | 18 <sup>th</sup> Congress of the International Diabetes Federation, París-Francia: 24-29<br>Email: <a href="mailto:coverge@iway.fr">coverge@iway.fr</a>   |
| <b>Septiembre</b> | 42 Annual Meeting of the European Society for Pediatric Endocrinology, Ljubljana-Slovenia: 18-21<br>14 <sup>th</sup> Annual meeting of The north American menopause Society, Miami-Florida: 17-20<br><a href="http://www.menopause.org">www.menopause.org</a> |
| <b>Octubre</b>    | American Society for Reproductive Medicine, San Antonio-Texas: 11-16<br><a href="mailto:asrm@asrm.org">asrm@asrm.org</a>  |
| <b>Noviembre</b>  | FIGO XVII World Congress of Gynecology and obstetrics, Santiago-Chile: 2-7<br><a href="http://www.figo2003.org">www.figo2003.org</a>  |

# PROLACTINA SÉRICA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

**Roald Gómez-Pérez, Rosa Roa\*, Lilia Uzcategui**

Unidad de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. Mérida. \*Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario de Maracaibo. Edo Zulia. E-mail: roaldg@hotmail.com  
Teléfono / fax: 0274-2631462

## RESUMEN

**Objetivo:** Diversos estudios han reportado niveles elevados de prolactina (PRL) en sujetos con Lupus Eritematoso Sistémico (LES). La causa de tal alteración no es completamente conocida. Este estudio se realizó para evaluar los niveles séricos de PRL en sujetos femeninos con LES.

**Métodos:** Se estudiaron 18 mujeres en edades comprendidas entre 17 y 48 años y diagnóstico de LES sin insuficiencia renal ni otra condición clínica o farmacológica que pudiese causar hiperprolactinemia (HPRL) fueron seleccionadas de la consulta externa de Reumatología del Hospital Universitario de Maracaibo, (grupo A: 9 con crisis lúpica y grupo B: 9 asintomáticas). En condiciones basales se cuantificó la concentración sérica de PRL y se registraron las manifestaciones clínicas de actividad de LES. Ambos grupos de pacientes recibían tratamiento con la misma dosis de prednisona, la cual fue incrementada en períodos de actividad de la enfermedad.

**Resultados:** El grupo A mostró niveles séricos de PRL significativamente más elevados ( $P < 0.05$ ) que el grupo B ( $37.95 \pm 33.78$  ng/ml vs  $10.84 \pm 3.64$  ng/ml, respectivamente). El 67 % de las pacientes del grupo A presentaron HPRL ( $> 20$  ng/ml).

**Conclusiones:** Los resultados sugieren un efecto bifásico de la PRL, donde tanto la HPRL como la hipoprolactinemia pudieran ocasionar un inmunocompromiso que se traduce en crisis lúpica.

**Palabras claves:** prolactina, lupus.

## ABSTRACT

**Objective:** to evaluate prolactin (PRL) serum levels in female patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE). **Methods:** Eighteen women with the diagnosis of SLE, with ages between 17 and 48 years, without any other clinical condition, and without any kind of medications that may cause hyperprolactinemia, were selected from the Rheumatology out patient clinic from the Hospital Universitario de Maracaibo. Nine patients (group A) with active disease, and 9 asymptomatic patients (group B). On basal and fasting conditions PRL serum levels were measured, and the clinical manifestations of SLE were recorded. Both groups of patients were receiving a 5 mg daily dose of prednisone, which further was increased in patients with active disease.

**Results:** Group A patients showed serum PRL levels significantly higher ( $p < 0.05$ ) than the group B patients ( $37.95 \pm 33.78$  ng/mL vs  $10.84 \pm 3.64$  ng/mL, respectively). From group A patients, 67 % of them had hyperprolactinemic, greater than 20 ng/mL.

**Conclusions:** A biphasic prolactin behavior was observed in this group of patients, suggesting that both, the hyperprolactinemic and the hypoprolactemic conditions, may be the cause of an immunodeficiency state, which would be translated with disease activity.

**Key words:** prolactin, lupus.

## INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad multisistémica que afecta predominantemente a las mujeres en etapa reproductiva en una relación 10:1 comparada con los hombres<sup>1</sup>. En vista de esta alta incidencia, se ha estudiado la relación del LES con las hormonas sexuales<sup>2,3</sup>. Niveles elevados de estrógenos y progestágenos favorecen la actividad de la enfermedad, mientras que los andrógenos disminuyen la presencia y la actividad de la misma, ejerciendo así un efecto protector con-

tra la enfermedad<sup>4,7</sup>.

Los estrógenos y la prolactina (PRL) tienen una relación endocrina recíproca y ambas hormonas tienen efectos pleiotrópicos en el sistema inmune<sup>6</sup>. La PRL está involucrada en la patogénesis del LES por sus efectos sobre la inducción de la síntesis de receptores de interleuquina 2 (IL-2) en linfocitos y como un factor de crecimiento linfocitario, estimulando así tanto la respuesta inmune de tipo humoral como la celular<sup>8,9</sup>. Además, linfocitos T y B sintetizan PRL y poseen receptores para la misma<sup>10</sup>.

### Dirigir correspondencia a:

Dr. Roald Gómez: Unidad de Endocrinología, IAHULA, Mérida-Venezuela. roaldg@hotmail.com Teléfono / fax: 0274-2631462

Berczi y colaboradores<sup>11</sup> y Nagy y cols<sup>12</sup> demostraron la importancia de la PRL en mantener la respuesta inmune normal, ya que las ratas hipofisectomizadas reducen su respuesta inmune mediada por células, mientras que este efecto es activado con la administración de PRL. Estudios experimentales, realizados en modelos animales, sugieren que la PRL tiene efectos deletéreos en las enfermedades inmunes. La hiperprolactinemia (HPRL) creada en ratas por inyección exógena de PRL o por trasplante de hipófisis, incrementa la formación de anticuerpos contra eritrocitos de ovejas<sup>13</sup>. En ratas New Zealand Black / New Zealand White (NZB/NZW), las cuales desarrollan una enfermedad similar al LES, la HPRL inducida acelera la aparición de complejos inmunes<sup>14</sup> y la producción de anticuerpos contra el ácido desoxirribonucleico (ADN), lo que resulta en hipergammaglobulinemia y produce una enfermedad renal temprana y muerte prematura. Contrario a esto, la administración de bromocriptina, un inhibidor de la secreción de PRL, produce normoprolactinemia retardando la aparición de anticuerpos anti-ADN y mejorando la sobrevivencia de los animales<sup>15</sup>. Niveles de PRL séricas elevados y aun HPRL son un hallazgo común en pacientes con LES, aunque la causa del mismo es incierta. Leños-Miranda y cols<sup>16</sup> encontraron HPRL en 15,8% de pacientes con LES, lo cual también ha sido observado por otros autores<sup>17,19</sup>. La HPRL reportada en pacientes con LES varía entre 15,3% y 31%<sup>17,18,20</sup> y cuando el intervalo de confianza está calculado al 95% esta frecuencia puede variar entre 6,9% - 50,2%, dependiendo del número de pacientes estudiados<sup>21</sup>. Estos resultados han sugerido una estrecha relación entre niveles séricos elevados de PRL y actividad clínica y serológica del LES<sup>17,19,22</sup>. Álvarez-Nemegyei y cols<sup>23</sup>, estudiaron la efectividad de la bromocriptina como un adyuvante a la terapia convencional para el LES en pacientes con crisis lúpica, concluyendo que a pesar de no haber diferencias absolutas en el número de crisis entre ambos grupos, el número medio de crisis/paciente/mes estuvo disminuido en el grupo con bromocriptina comparado con el grupo control. Blanco-Favela y cols<sup>21</sup> analizaron 5 estudios en relación con HPRL y presencia de crisis lúpica, observando sólo en un estudio una correlación positiva entre HPRL y actividad de la enfermedad. El presente trabajo tiene como objetivo estudiar en pacientes femeninas con LES la posible relación entre la concentración sérica de PRL y la crisis lúpica.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Sujetos:** Se estudiaron 18 pacientes del sexo femenino con edades comprendidas entre 17 y 48 años con

diagnóstico de LES, quienes ingresaron al Departamento de Medicina Interna del Hospital Universitario de Maracaibo, en las áreas de consulta externa y hospitalización. Los pacientes con insuficiencia renal crónica establecida, embarazo y otra causa conocida de HPRL fueron excluidas.

Las pacientes se agruparon de acuerdo al estado de actividad de la enfermedad. Grupo A: pacientes (n=9) con crisis lúpica y el grupo B pacientes (n=9) sin evidencia clínica de actividad de la enfermedad. Se consideró crisis lúpica o actividad de la enfermedad, aquellos pacientes quienes presentaron una puntuación mayor o igual a 4 puntos según el índice de SLEIDAI<sup>24</sup> en el momento de la venopunción.

Al ingreso todas las pacientes recibían prednisona. De las pacientes del grupo A, ocho ameritaron elevación de la dosis de mantenimiento a una dosis del 1 mg/kg/día, una ameritó elevación a 2mg/kg/día debido a anemia hemolítica, en el momento de ingresar al estudio. Todas las pacientes del grupo B mantuvieron la dosis habitual de prednisona (5 mg día), dos de las cuales recibieron una combinación terapéutica a base de prednisona y cloroquina.

A cada paciente se le realizó una ficha que contenía datos correspondiente a sexo, edad, procedencia, tiempo de evolución de enfermedad, criterios diagnóstico, manifestaciones clínicas, complicaciones, tratamiento y el estado de enfermedad para el momento del ingreso al estudio.

**Protocolo clínico:** Luego de un ayuno de 12 horas y en reposo, a cada paciente, se le tomó muestra de sangre de la vena antecubital derecha, se obtuvo el suero por centrifugación y este fue almacenado a -20°C, para la posterior determinación de la PRL. Considerando la variación diurna de los niveles de PRL, todas las muestras fueron tomadas entre las 8:00 y 11:00 am. La cuantificación de la PRL se realizó por radio inmunoensayo, utilizando el estuche comercial de ACS :180 de Ciba Corning. Se corrieron las muestras por duplicado. (Rango de PRL sérica basal normal: 3,30 - 20,00 ng/ml). Coeficiente de variación intra e inter ensayo fueron del 5 y 7 % respectivamente. Niveles superiores a 20,00 ng/ml fueron considerados como HPRL y niveles inferiores a 3,30 ng/ml se consideraron como hipoprolactinemia.

**Análisis estadístico:** Los resultados fueron expresados en promedio  $\pm$  desviación estándar. La prueba t-Student se utilizó para comparar entre sí los promedios. Los datos fueron analizados utilizando un programa estadístico de SPSS versión 9. La presencia de manifestaciones clínicas y su relación con los niveles de PRL se expresó en porcentajes (%). Un valor de  $p \leq 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

**RESULTADOS**

Se estudió una población de 18 pacientes femeninas con LES, clasificados en dos grupos: grupo A pacientes en crisis lúpica y grupo B pacientes asintomáticas. El promedio de edad fue  $29,56 \pm 9,5$  y  $29,5 \pm 9,89$  años (a) respectivamente. La media de duración de la enfermedad fue  $2,42 \pm 2,79$  años para el grupo A y  $4,7 \pm 3,97$  años para el grupo B. No hubo diferencias significativas estadísticamente en estas variables. La concentración promedio de PRL sérica fue de  $37,95 \pm 33,78$  ng /dL para el grupo A y de  $10,84 \pm 3,64$  ng / dL para el grupo B, una diferencia estadística significativa (Fig. 1, tabla 1).

Las pacientes del grupo A presentaron HPRL en el 67 % de los casos, hipoprolactinemia en el 22 % y el 11 % presentó normoprolactinemia. La manifestación clínica más frecuente fue el compromiso renal (67%), de las cuales el 50 % presentaron HPRL, el 33% hipoprolactinemia y el 17% normoprolactinemia. La anemia no hemolítica fue la segunda manifestación clínica en frecuencia (56 %), de los cuales el 60% presentaron HPRL y el 20% hipoprolactinemia. Las otras manifestaciones clínicas observadas fueron: el eritema facial y la artritis, ambas con un 44 % de frecuencia. La anemia hemolítica, las úlceras orales, la caída del cabello y la serositis se presentaron con una frecuencia del 11 %.

**DISCUSIÓN**

En nuestro estudio encontramos una asociación entre la HPRL y la actividad de la enfermedad (67%). Otros autores<sup>17,19,25,26</sup> obtuvieron una correlación entre la actividad de la enfermedad tanto clínica como serológica con los niveles de PRL. En pacientes embarazadas con LES, un modelo clínico diferente de la enfermedad, los niveles más altos de prolactina sérica fueron encontrados en las pacientes con LES activo y en pacientes con exacerbación del LES en el

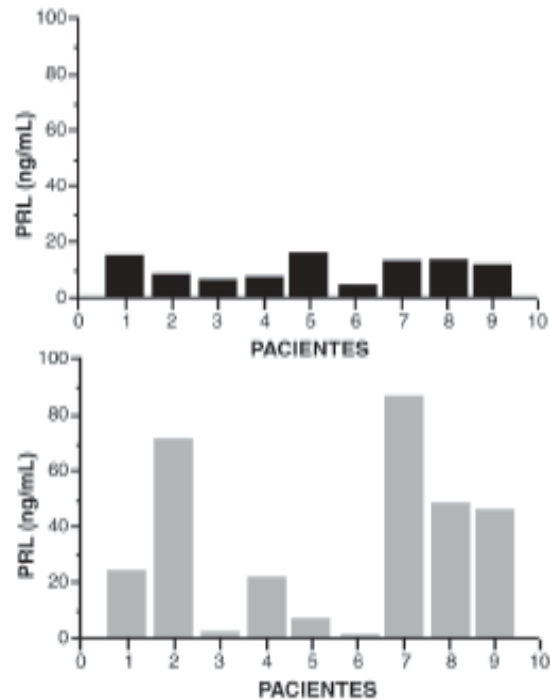
**Tabla 1. Edad, tiempo de evolución de la enfermedad, número de manifestaciones clínicas y niveles de prolactina en pacientes con crisis lúpica.**

Nº	Edad (a)	Evol. enfer. (a)	Manif. clínicas (#)	PRL (ng/mL)
1	18	2	2	26
2	40	1	3	79
3	27	0,3	5	3
4	31	0,1	3	25
5	23	0,5	3	8
6	40	9	2	2
7	17	4	1	95
8	40	2	3	54
9	30	3	2	50
X + SD	$30 \pm 10$	$2,4 \pm 2,8$	$3 \pm 2$	$38 \pm 34$

período puerperal<sup>4</sup>. A pesar de estos hallazgos, existe discrepancia entre los resultados aportados por otros autores, quienes no observaron una relación estadísticamente significativa entre los niveles de PRL y actividad del LES. En este sentido, Ostendorf y cols<sup>27</sup> hallaron que solo 4 de 182 pacientes (2%) tenían niveles elevados de PRL.

Diferentes hipótesis han sido postuladas para explicar la presencia de HPRL en pacientes con crisis lúpica. Russell y cols<sup>10</sup> demostraron la presencia de receptores de prolactina en células del sistema inmunológico así como, la secreción de la PRL por los linfocitos. Parece improbable que la PRL generada por los linfocitos sea tan alta que permita ser medida a nivel sérico, sin embargo, podría actuar localmente de manera paracrina y autocrina, favoreciendo la proliferación de los linfocitos<sup>17,28,29</sup>.

La HPRL también ha sido relacionada con la inhibición de la función inmune<sup>30</sup>. Experimentalmente se ha demostrado disminución de la función de las células natural killer (NK) después de HPRL



**Figura 1.** Concentración sérica de prolactina (PRL) en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico: pacientes asintomáticas ( figura superior) y pacientes con crisis lúpica (figura inferior).

inducida por destrucción selectiva del sistema tuberoinfundibulador en ratas<sup>31</sup>.

El receptor de PRL esta ampliamente distribuido en el sistema inmunológico, compartiendo los sitios de síntesis con otros receptores como el de la superfamilia de receptores que incluyen la cadena  $\alpha$  de la IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-7, hormona de



crecimiento y eritropoyetina<sup>31</sup>. Por otra parte, la PRL a través de segundos mensajeros intracelulares, activa la proteína cinasa C, la cual favorece la síntesis de receptores de interleuquina que actúan como factor de crecimiento, activando a los linfocitos; hecho corroborado por Mukherjee y cols<sup>32</sup> quienes observaron inducción de receptores de IL-2 en linfocitos esplénicos de ratas por la prolactina. En los estados de HPRL en pacientes lúpicos con enfermedad del sistema nervioso central (SNC), se ha encontrado un incremento de la IL-6. Niveles altos de esta IL favorecen la secreción de PRL a nivel hipofisario<sup>33</sup>. Así mismo HPRL y niveles elevados de IL-6 se han encontrado en pacientes con LES activo que presentan nefritis y cerebritis, lo que sugiere que la HPRL participa en la actividad de la enfermedad. La HPRL podría ser el reflejo de una comunicación anormal entre el sistema inmunológico y el sistema neuroendocrino en el LES activo<sup>34</sup>.

La HPRL en el LES, también es atribuida a la presencia de anticuerpos anti-PRL, sin embargo, los factores que inducen la producción de anti-cuerpos anti-PRL no son del todo claros. Se involucran factores ambientales y genéticos, así como cambios estructurales en la molécula de PRL que la hacen más antigénica<sup>16</sup>. Todos los pacientes con autoanticuerpos anti-PRL tiene HPRL, lo cual sugiere que los autoanticuerpos producen la HPRL. Existen dos posibles mecanismos para que los auto-anticuerpos puedan aumentar los niveles de PRL sérica, el primero es que el complejo auto-anticuerpo-PRL, forma una macro molécula que escapa de la degradación renal; el segundo, este complejo puede bloquear el mecanismo de retrocontrol del sistema hipotálamo hipófisis en la secreción de PRL.

La asociación entre HPRL y actividad lúpica es conocida, sin embargo existe estudios en los cuales no se ha demostrado esta correlación, esto pudiera ser explicado por la presencia de anticuerpos anti-PRL, los cuales al unirse a la PRL, disminuyen su actividad biológica e interfieren con los valores reales de PRL<sup>16</sup>. En nuestro estudio dos de las pacientes presentaron crisis lúpica con niveles de PRL sérica por debajo del rango normal, nosotros no evaluamos los niveles de autoanticuerpos que podrían explicar disminución de la bioactividad de la molécula de PRL reportada por otros autores<sup>16</sup>.

Es posible considerar que el efecto inmunomodulador de la PRL es de naturaleza bifásica: tanto la hiperprolactinemia como la hipoprolactinemia pueden modular la respuesta inmunológica, y como en el caso del LES esta se traduce en actividad de la enfermedad. El mecanismo de inmunocompromiso podría estar relacionado con la producción de

interferón alfa, el cual disminuye en los animales hipoprolactinémicos, y está relacionado con la actividad de algunas células del sistema inmune<sup>31</sup>. Lo cual sugiere que se requieren niveles adecuados de PRL para una función óptima del sistema inmune. Nagy y cols<sup>12</sup> encontraron que la función inmune en ratas hipofisectomizadas estaba disminuida, mejorando la misma con la administración del hormona de crecimiento y PRL. En nuestros pacientes con LES sin crisis los niveles de PRL estaban normales, lo cual parece corroborar la importancia de la normoprolactinemia para la función adecuada del sistema inmunológico.

Para hablar de actividad lúpica se requiere que existan exacerbaciones de las manifestaciones clínicas propias del LES o aparición de nuevos síntomas más que por el número de los mismos. Algunas de las manifestaciones clínicas parecieran estar ligadas más estrechamente a los valores séricos de PRL, es de hacer notar que en nuestra serie, la paciente cuya única manifestación clínica fue serositis, presentó el nivel más alto de PRL, este hallazgo ha sido descrito en pacientes con HPRL quienes cursan con nefritis y cerebritis lúpica<sup>22,33</sup>.

Aunque el número de pacientes estudiados fue relativamente pequeño, nuestros resultados coinciden con las observaciones que sugieren un efecto bifásico de la hormona, donde tanto la HPRL como la hipoprolactinemia pudieran ocasionar un inmunocompromiso que se traduce en crisis lúpica, aunque esta, se observó con predominio de la HPRL.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wallace DJ. The clinical presentation of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds. *Dubois' lupus erythematosus*. Baltimore: William & Wilkins; 1997: 627-633.
2. Talal N. Sex steroid hormones and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1054-1056.
3. Elbourne KB, Keisler D, McMurray RW. Differential effects of estrogen and prolactin on autoimmune disease in the NZB/NZW F1 mouse model of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1998; 7: 371-375.
4. Jara-Quezada L, Graef A, Lavalle. Prolactin and gonadal hormones during pregnancy in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 1991; 18 : 349-356.
5. Sequeira JF, Keser G, Greenstein B. Systemic lupus erythematosus: sex hormones in male patients. *Lupus* 1993; 2: 315-317.
6. McMurray RW. Estrogen, prolactin, and autoimmunity: actions and interactions. *Int Immunopharmacol* 2001; 1: 995-1008.
7. McMurray RW. Prolactin in murine systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10: 742-747.

8. Walker S, and Jill D. Jacobson. Roles of Prolactin and gonadotropin-releasing hormone in rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 713-736.
9. Peeva E, Michael D, Cleary J, Rice J, Chen X, Diamond B. Prolactin modulates the naive B cell repertoire. *J Clin Invest* 2003; 111: 275-283.
10. Rusell DH, Kibler R, Matrisian R, Larson DF, Poulos B, Magun BE. Prolactin receptors on human T and B lymphocytes: antagonism of prolactin binding by cyclosporine. *J Immunol* 1987; 134: 3021-3031.
11. Berczi I, Nagy E, Kovacs K. Regulation of humoral immunity in rats by pituitary hormones. *Acta Endocrinologica* 1981; 98: 506-513.
12. Nagy E, Berczi L, Friesen H. Regulation of immunity in rats by lactogenic and growth hormones. *Acta endocrinologica* 1983;102 :351-357.
13. Cross RJ, Campbell JL, Roszman TL. Potentiation of antibody responsiveness after the transplantation of a syngeneic pituitary gland. *J Neuroimmunol* 1989; 25: 29-35.
14. Mc.Murray R, Keisler D, Kanuckel K, Izui S, Walker S. Prolactin influences autoimmune activity in the female B/W mouse. *J Immunol* 1991;147 :780-787.
15. Hahn BH. Animal models of systemic lupus erythematosus. In: Wallace OJ, Hahn BH eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*; Baltimore Williams & Wilkins: 1997, 339-380.
16. Leaños-Miranda A, Pascoe-Lira D, Chávez-Rueda K, Blanco-Favela F. Antiprolactin Autoantibodies in Systemic Lupus Erythematosus: frequency and correlation with prolactinemia and disease activity. *J Rheumatol* 2001; 28: 1546-1553.
17. Jara LJ, Gomez-Sanchez C, Silveira LH, Martinez-Osuna P, Vassey FB, Espinoza LR. Hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus: association with disease activity. *Am J Med Sci* 1992; 303: 222-226.
18. Neidhart M. Elevated serum prolactin or elevated prolactin/cortisol ratio are associated with autoimmune processes in systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases. *J Rheumatol* 1996; 23: 476-478.
19. Pacilio M, Migliaresi S, Meli R, Ambrosone L, Bigliardo B, Di Carlo R. Elevated bioactive prolactin levels in systemic lupus erythematosus association with disease activity. *J Rheumatol* 2001; 28: 2216-2221.
20. Pazner R, Urowitz MB, Gladman DD, Cough JM. Prolactin in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994; 21: 2064-2067.
21. Blanco-Favela F, Quintal-Alvarez G, and Leaños-Miranda A. Association between prolactin and disease activity in systemic lupus erythematosus. Influence of statistical power. *J Rheumatol* 1999; 26: 55-59.
22. Miranda JM, Prieto RE, Paniagua R. Clinical significance of serum and urine prolactin levels in lupus glomerulonephritis. *Lupus* 1998; 7: 387-391.
23. Alvarez-Nemegyei J, Cobarrubias-Cobos A, Escalante-Triay F, Sosa-Munoz J, Miranda JM, Jara LJ. Bromocriptine in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Lupus* 1998; 7: 414-419.
24. Gladman D, Ibañez D, Urowitz M. Systemic Lupus Erythematosus disease activity Index 2000. *J Rheumatol* 2002; 29: 288-291.
25. Folomev M. Prolactin levels in men with SLE and RA. *J Rheumatol* 1990;17 : 1569.
26. Jacobi AM, Rohde W, Ventz M, Riemekasten G, Burmester GH, Hiepe F. Enhanced serum prolactin (PRL) in patients with systemic lupus erythematosus: PRL levels are related to the disease activity. *Lupus* 2001; 10: 554-561.
27. Ostendorf B, Fisbcher R, Santen R. Hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1996; 25: 97-102.
28. Sabharwal P, Glaser R, Lafuse W. Prolactin synthesized and secreted by human peripheral blood mononuclear cells: an autocrine growth factor for lymphoproliferation. *Proc Natl Acad Sci* 1992; 89: 7713-7716.
29. Matera L. Prolactin as an autocrine growth factor for the jurkat human T leukemic cell line. *J Neuroimmunol* 1997; 79: 12-21.
30. Vidaller A, Guadarrama F, Llorente L. Hyperprolactinemia inhibits natural killer (NK) cell function in vivo and its bromocriptine treatment not only corrects it but makes it more efficient. *J Clin Immunol* 1992; 12: 210-215.
31. Mellai M, Giordano M, D'Alfonso S, Marchini M, Scorza R, Giovanna Danieli M, Leone M, Ferro I, Liguori M, Trojano Richiardi P. Prolactin and prolactin receptor gene polymorphisms in multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Hum Immunol* 2003;64: 274-284.
32. Mukherjee P, Mastro A, Hymer W. Prolactin induction of interleukin -2 receptors on rat splenic lymphocytes. *Endocrinology* 1990;126 :88-94.
33. El-Garf A, Salah S, Shaarawy M, Zaki S, Anwer S. Prolactin hormone in juvenile systemic lupus erythematosus: a possible relationship to disease activity and CNS manifestations. *J Rheumatol* 1996; 23: 374-377.
34. Jara LJ, Vera-Lastra O, Miranda LM, Alcalá M, Alvarez-Nemegyei J. Prolactin in human systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10: 748-756.

# AMENORREA SECUNDARIA-MOSAICISMO 45,X/46,XX-FERTILIDAD Y REINICIO DE FUNCION MENSTRUAL. Caso clínico .

**Jesús A. Osuna C.**

Unidad de Endocrinología, IAHULA; Laboratorio de Andrología-Centro de Microscopía Electrónica, Escuela de Medicina-Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela.

## RESUMEN

**Objetivo:** Presentación de una paciente de 17 años de edad, con un mosaicismo 45,X/46,XX que consultó por amenorrea secundaria, con posterior normalización del ciclo menstrual y fertilidad.

**Metodos:** Historia clínica, estudios endocrinos, laparoscopia, biopsia de ovarios y estudio citogenético.

**Resultados:** La paciente inició cambios puberales espontáneos a la edad de 11 años y menarca a los 13 años, seguida de ciclos regulares de 28 días, hasta el momento de su consulta por amenorrea secundaria de 10 meses de evolución. En el exámen físico se constató una talla de 1,48 m., peso corporal de 40 Kg, normal desarrollo de sus caracteres sexuales secundarios y ausencia de alteraciones somáticas particulares. La citología vaginal mostró predominio de células intermedias y ausencia de células superficiales. El estudio hormonal reveló una concentración sérica de LH y FSH en límites altos de la normalidad, estradiol bajo y valores normales de TSH, T4 libre, prolactina y cortisol. La prueba de estimulación con GnRH reveló una respuesta exagerada de ambas gonadotropinas. El estudio citogenético reveló un mosaicismo 45,X/46,XX. Prueba progestacional: ausencia de sangrado por privación postratamiento con medroxiprogesterona: 10 mg/día/7 días. negativa. Durante 34 meses presentó sangramientos inducidos con ciclos combinados de estrógenos + progesterona, después de lo cual presentó menstruaciones espontáneas hasta lograr embarazo a los 22 años de edad. A las 38 semanas de embarazo se realizó cesárea electiva de la cual se obtuvo un varón normal. Retorno menstrual a los 4 meses postparto con continuidad de ciclos regulares hasta su edad actual de 29 años.

**Conclusiones:** El presente caso ilustra el amplio espectro clínico del mosaicismo 45,X/46,XX, en una paciente con diferentes grados de su función ovárica, la cual inició con una menarca normal, seguida de insuficiencia ovárica con amenorrea secundaria hipergonadotrópica y posterior reinicio de ciclos menstruales regulares y subsiguiente fertilidad.

**Palabras clave:** amenorrea secundaria, disgenesia gonadal, insuficiencia ovárica prematura.

## ABSTRACT

**Objective:** To present a 17-year-old patient with 10-months-secondary amenorrhea, and a 45,X /46,XX mosaicism, who subsequently normalized her menstrual cycles and had spontaneous pregnancy.

**Methods:** Data from the clinical history; endocrinological studies, laparoscopy and ovarian biopsy, and cytogenetic analysis are presented.

**Results:** This patient presented spontaneous pubertal changes at the age of 11 years, and her menarche at 13 years of age, with regular menses every 28 days, and then she developed secondary amenorrhea of 10 months duration at 17 years of age. On physical examination she presented a height of 1,48 m., and her weight was 40 Kg. Her secondary sexual characters were normal and no particular somatic malformation were present. Vaginal cytology smear showed predominance of intermediate cells. Laboratory tests showed low serum estradiol levels, high FSH and LH serum concentration. Prolactin, free thyroxine, TSH and cortisol serum concentration were within normal range. LH and FSH values gave an exaggerated response to GnRH stimulus. Cytogenetic study showed a 45,X/46,XX mosaicism. Progestational test was negative. For 34 months she presented regular menses while on combined estrogen + progesterone therapy. Thereafter she resumed spontaneous regular menses, until she became pregnant at the age of 22 years. At 38 weeks of pregnancy, caesarean section was performed and a normal male baby was obtained. Regular menses were resumed four months after delivery, and continued normally until her present 29 years of age.

**Conclusions:** The present case shows the wide clinical spectrum of the 45,X/46,XX mosaicism, in a patient with different levels of ovarian function, starting with a normal menarche, followed by ovarian failure and hypergonadotropic amenorrhea, and subsequent restoration of regular menstrual cycles, and fertility.

**Key words:** secondary amenorrhea, gonadal dysgenesis, premature ovarian failure.

## Dirigir correspondencia a:

Dr. Jesús Alfonso Osuna C.: Profesor Titular-ULA, Apartado 156, Mérida 5101. josunac@cantv.net

## INTRODUCCION

Existe una estrecha relación entre el cariotipo y el fenotipo de las pacientes con disgenesia gonadal, la cual tiene su mayor expresión fenotípica en la monosomía 45,X o síndrome de Turner (ST). En los mosaicismos 45,X/46,XX las alteraciones somáticas y viscerales están atenuadas. La pubertad espontánea se presenta en el 16% de las pacientes con ST y en el 40% de las que presentan mosaicismo 45,X/46,XX; sin embargo, la función menstrual es espuria y en un plazo impredecible las pacientes pueden desarrollar insuficiencia gonadal<sup>1</sup>. Algunas pacientes con mosaicismo 45,X/46,XX conservan la función ovárica y menos del 5% han logrado embarazos espontáneos<sup>2</sup>. La ausencia parcial o total de un cromosoma X es la causa de la pérdida progresiva de la población folicular en las pacientes con síndrome de Turner<sup>3</sup>, mientras que aquellas que presentan mosaicismo 45,X/46,XX pueden conservar una reserva ovárica que les permite iniciar la pubertad, desarrollar caracteres sexuales secundarios y aun ser fértiles.

## CASO CLINICO

Paciente del sexo femenino de 17 años de edad, consultó por presentar amenorrea de 10 meses de evolución, sin otras manifestaciones de enfermedad, ni antecedentes patológicos relevantes. Nació de embarazo normal con peso al nacer de 2,850 Kg. Primera y segunda infancia normales. La paciente presentó su menarca a los 13 años, precedida de cambios puberales espontáneos a la edad de 11 años. Ciclos menstruales regulares de 28 días hasta el momento de su consulta por amenorrea secundaria de 10 meses de evolución. En el examen físico se constató talla de 1,48 m., y peso de 40 Kg, normal desarrollo de caracteres sexuales secundarios y ausencia de alteraciones somáticas particulares (sin el fenotipo Turner). El ultrasonido pelviano mostró útero pequeño y ovarios con escasos folículos. A la exploración laparoscópica se observó la presencia de ovarios pequeños de color blanquecino y aspecto fusiforme. El estudio histológico mostró un tejido ovárico cónsono con disgenesia gonadal, compuesto mayoritariamente por estroma denso, estructuras foliculares mal definidas, sin signos de actividad folicular. Radiografía de cráneo (área selar): normal.. La citología vaginal mostró predominio de células intermedias, no se observaron células superficiales. Química sanguínea y hematología básica normales. El estudio hormonal reveló una concentración sérica de FSH de 18,5 mUI/mL y LH de 14 mUI/mL en límites altos de la normalidad; estradiol: 25 pg/mL, prolactina: 4,2 ng/mL; con valores normales de TSH,

tiroxina y cortisol. La prueba de estimulación con GnRH mostró respuesta exagerada de ambas gonadotropinas (Tabla I). Análisis citogenético: cromatina sexual 12% de cuerpos de Barr; cariotipo 45,X/46,XX. En 90 metafases estudiadas se encontró monosomía 45,X en el 12,6%. Prueba progestacional: ausencia de sangrado por privación postratamiento con medroxiprogesterona 10 mg/día por 7 días. Durante 34 meses presentó menstruaciones inducidas con tratamiento combinado con estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona cíclica (10 mg/día por 12 días). Durante el tratamiento no se modificó el volumen mamario y se observó aumento del peso corporal (44 kg). Después de suspender el tratamiento con ciclos combinados (E+P) presentó menstruaciones espontáneas, hasta lograr embarazo a los 22 años, complicado con amenaza de aborto que mejoró con reposo y sedante uterino. A las 38 semanas de gestación se realizó cesárea segmentaria, obteniéndose un recién nacido normal del sexo masculino, quien ha tenido un desarrollo normal hasta los 6 años de edad actual. Cuatro meses después de la cesárea la paciente reinició menstruaciones regulares y a los 29 años de edad presenta niveles basales plasmáticos de LH y FSH normales. La paciente seguirá controles por lo menos anuales, porque es posible la recurrencia de sus trastornos menstruales y la pérdida definitiva de su función ovárica.

**Tabla 1. Prueba de estimulación con GnRH**

minutos	0	30	60
LH (mUI/mL)	3	56	27
FSH ((mUI/mL)	10	51	39

## DISCUSION

La paciente de este reporte fuera de la baja estatura no presentó otras alteraciones somáticas. Los niveles plasmáticos basales de FSH y LH estaban anormalmente elevados durante la amenorrea; después de la prueba con progesterone éstos se normalizaron, pero bajo el estímulo con GnRH la respuesta de ambas gonadotropinas fue exagerada, similar a la que se obtiene en los estados de hipogonadismo hipergonadotrópico. Estos hallazgos, sumado a la histología de los ovarios, orientaron el diagnóstico hacia la disgenesia gonadal versus insuficiencia ovárica prematura, comprobándose posteriormente la existencia de mosaicismo 45,X/46,XX. En esta paciente no se encontraron otras alteraciones endocrinas usualmente asociadas a la insuficiencia ovárica prematura, como son la



insuficiencia córticodrenal o la enfermedad tiroidea autoinmune

Cabe destacar el hecho de que en esta paciente se reiniciaron ciclos menstruales regulares y logró embarazo espontáneo después de la terapia combinada (E+P). Con base al análisis retrospectivo de la función menstrual en pacientes con historia de oligomenorrea o amenorrea secundaria, que posteriormente desarrollaron insuficiencia ovárica prematura, se ha planteado que la pérdida de la regularidad menstrual puede ser un signo de insuficiencia ovárica<sup>4</sup>. Además, tanto la disgenesia ovárica 45,X/46,XX como la insuficiencia ovárica prematura, no tienen límites definidos en relación con su etiopatogenia, puesto que las alteraciones genéticas, como las observadas en nuestra paciente, no son infrecuentes en mujeres con menopausia prematura<sup>5,6</sup>.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's

Syndrome. Italian Study Group for Turner Syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:1810-1813.

2. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JAH. Turner's syndrome in Adulthood. Endocr Rev 2002;23:120-140.
3. Weiss L. Additional evidence of gradual loss of germ cells in the pathogenesis of streak ovaries in Turner's syndrome. J Med Genet 1971;8:540-544.
4. Alzubaidi NH, Chapin HL, Vanderhoff VH, Calis KA, Nelson LM. Meeting the needs of young women with secondary amenorrhea and spontaneous premature ovarian failure. Obstet Gynecol 2002;99:720-725.
5. Laml T, Preyer O, Umek W, Hengstschlager M, Hanzal H. Genetic disorders in premature ovarian failure. Human Reprod Update 2002;8:483-491.
6. Monier-Barbarino P, Forges T. The genetic basis of premature ovarian failure. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2002;31:333-342.



## JORNADA NACIONAL DE ENDOCRINOLOGIA PROGRAMA PRELIMINAR

Caracas, 30 de Octubre - 01 de Noviembre de 2003

### I. Endocrinología Reproductiva

- 1) *Historia Reproductiva como predictor de Enfermedad Cardiovascular*
- 2) *Anticoncepción Hormonal. Conceptos Actuales*
- 3) *Menopausia. Retos terapéuticos después del Women's Health Initiative (WHI)*
- 4) *Efecto de los estrógenos Sobre la Función Cognitiva en la Mujer Posmenopáusica*
- 5) *Osteoporosis Posmenopáusica. Tratamiento Combinado*

### II. Tiroides

- 1) *Deficiencia de Yodo. Su Interrelación con Enfermedad Tiroidea Autoinmune*
- 2) *Neoplasia Endocrina Múltiple. Experiencia del Hospital Universitario de Caracas*
- 3) *Enfermedad Tiroidea Subclínica*
- 4) *Punción con Aguja Fina de Tiroides. Implicaciones Diagnósticas*
- 5) *Tratamiento de la Oftalmopatía Autoinmune*

### III. Diabetes – Metabolismo

- 1) *Enfoque Actual del Tratamiento de la Hipertensión en el Diabético*
- 2) *Disfunción de la Célula Adiposa en el Síndrome Plurimetabólico*
- 3) *Diagnóstico Temprano de la Arteriosclerosis Subclínica*
- 4) *Papel de la Terapia Hipolipemiente en la enfermedad cerebro vascular inicial y Recurrente*
- 5) *HDL y Triglicéridos como Objetivos Terapéuticos*

**Brindis de Reencuentro**

**www.svem.org**

# IN MEMORIAM

**Eduardo Coll García**, un maestro, un amigo (1929-2002)

Eduardo Coll García dejó en todos nosotros el recuerdo de un maestro, pleno de pura calidez humana y de sabio proceder. Además, nos regaló lo que es inolvidable entre los hombres, su riqueza en afectos que nos hace recordarlo para siempre como a un muy querido amigo.

Inició su carrera en la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela (UCV). Se desempeñó como preparador en la Cátedra de Histología y Embriología; representante estudiantil ante el Consejo de Facultad y presidente del centro de estudiantes. Debido al cierre de la universidad culminó sus estudios médicos en Madrid, en 1952. Un año después y bajo la tutoría del insigne maestro Gregorio Marañón, recibió el título de Doctor en Ciencias Médicas con la tesis "Diabetes y Craneopatía Endocrina". Retornó a Venezuela y revalidó su título en la UCV, obteniendo la mención *summa cum laude*.

En 1955, obtuvo el grado académico de PhD en bioquímica en el M.I.T. de Cambridge, Massachussets. En 1956 retornó a Caracas, se desempeñó como Adjunto de Endocrinología del Hospital de la Cruz Roja Venezolana y se incorporó como Asistente de Investigación Médica de la Fundación Luis Roche, participando en el estudio sobre "Bocio Endémico" que fue galardonado con el Premio Nacional de Investigación Científica.

En 1958 ingresó como Profesor Asistente a la Cátedra de Patología general y Fisiopatología de la UCV y en 1972 alcanzó la categoría de Profesor Titular. Fue nombrado Jefe de la Cátedra de Fisiología en 1977 y del Departamento de Ciencias Fisiológicas en 1980. Por reconocidos méritos en varias oportunidades actuó como Director del Instituto de Medicina Experimental de la UCV. Cumplidos 25 años de servicio se jubiló como Profesor de la UCV, pero continuó activo como docente en el pregrado y en el postgrado de las Facultades de Medicina, Odontología y Farmacia de la UCV, así como en la Universidad Simón Bolívar y en el Instituto Venezolano de Investigaciones

Científicas, hasta los 72 años.

La línea de investigación del Profesor Eduardo Coll García giró principalmente en torno a la Diabetes Mellitus, con valiosas contribuciones sobre la fisiopatología y etiopatogenia de esta enfermedad. En la década de los setenta trabajó sobre islotes de páncreas e hipertrigliceridemias. Posteriormente sobre diversos aspectos relacionados con la secreción de insulina. En la década de los ochenta sobre insulinomas y trastornos lipídicos de la diabetes y de la obesidad; en la década de los noventa sobre resistencia a la insulina e hiperinsulinismo. En el año 2001, aún activo, colaboró en estudios de alotrasplantes de islotes pancreáticos en perros y su último trabajo publicado un año después fue el de "Lipotoxicidad y resistencia a la insulina: mecanismos moleculares". Asistió a más de 100 congresos científicos, nacionales e internacionales, la mayoría de las veces como Conferencista invitado.

Fue miembro Activo y Honorario de numerosas Sociedades Científicas. Formó parte de la primera Junta Directiva de nuestra Sociedad (1957), presidida por el Dr. Miguel Ruiz Guía, junto con los Drs. Francisco de Venanzi y Marcel Roche, entre otros destacados científicos venezolanos. Obtuvo menciones honoríficas, como el premio Sandoz de medicina en 1979; el premio Nacional de Investigaciones médicas del CONICIT en 1981; el Premio Anual de Investigación en Ciencias Básicas APUCV, en 1985. Dos promociones de Médicos llevan su nombre (1964 y 1979); fue Padrino en 1963 de la promoción "Bicentenario de Estudios Médicos de la UCV". Fue merecedor de las Ordenes Andrés Bello, José María Vargas y al Mérito del Trabajo.

Larga y fructífera vida la de Eduardo Coll García. Nos dejó el grato recuerdo de su persona hecha bondad y la imagen de un auténtico maestro. Hoy honramos su memoria.

---

## OBITUARIO

El pasado 3 de mayo murió el doctor Marcel Roche, insigne hombre de ciencia y humanista, reconocido como uno de los innovadores de la actividad científica venezolana. El doctor Marcel Roche fue director fundador del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas e investigador emérito de esa institución. Contribuyó activamente con el desarrollo de la ciencia en nuestro país y dejó huella permanente en instituciones como la fundación Luis Roche, FONACIT, y AsoVAC. Editor-

fundador de la revista Interciencia. Miembro fundador de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo y junto con otros distinguidos científicos venezolanos en 1957 formó parte de la primera junta directiva de nuestra sociedad.

La Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, expresa su más sentida condolencia a los familiares del doctor Marcel Roche y se une al luto de la comunidad científica nacional por tan irreparable pérdida.



# glucovance

metformina / glibenciamida

**Máximo control en una sola tableta**

↳ **Ingeniería farmacológica:** cada comprimido tiene una matriz de metformina que contiene partículas micronizadas de glibenciamida

↳ **Reduce a la mitad la cantidad de comprimidos ingeridos diariamente**

↳ **Menor posibilidad de abandono u olvido del tratamiento, asegurando la toma de los dos agentes en una sola tableta**

↳ **Menores efectos adversos**



**En el tratamiento de la diabetes tipo 2**



## Beneficios consistentes a corto y a largo plazo

- Su adición a la insulino terapia rompe el círculo vicioso de la resistencia a la insulina
- Como terapia combinada disminuye:
  - Los requerimientos diarios de insulina
  - Los niveles de Hb1AC
  - La glicemia diaria
- Disminuye la mortalidad en los pacientes con DM tipo 2
- Previene los trastornos cardiovasculares
- Evidentes beneficios metabólicos y hematológicos



# Glucofage

Metformina 500 / 850 mg

**El Estándar de Oro en el Tratamiento de la Diabetes Tipo 2**



# Euthyrox<sup>®</sup>

Levotiroxina sódica

50 / 100 mcg

EL TRATAMIENTO PRECISO

## Precisión

Concentraciones exactas que aseguran la posología recomendada

## Estabilidad

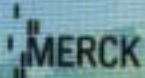
Garantizada por MERCK

Brindando máxima confianza y seguridad

**La dosis exacta para cada paciente**



Este aviso ha sido aprobado por la Farmacéutica Patrocinante y el Asesor Médico de MERCK S.A. Caracas. Para mayor información favor comunicarse a través del 0-800-merckve (0-800-6372583) o visite nuestra página Web [www.merck.com.co/mven](http://www.merck.com.co/mven)





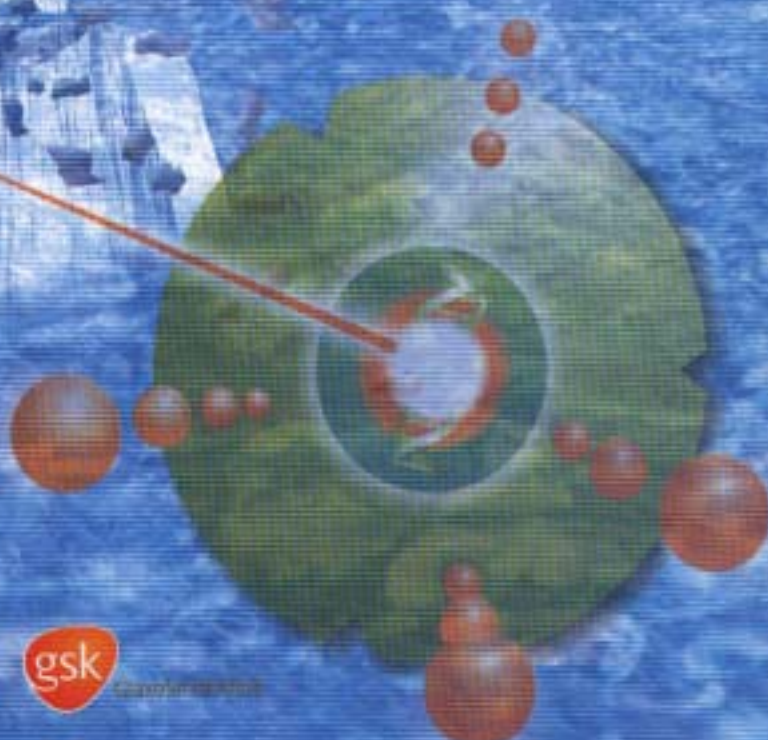
# Avandia®

Rosiglitazona

En la DIABETES la Terapia del futuro ahora...

- ▼ Vence la resistencia a la insulina (1,2)
- ▼ Exclusivo mecanismo de acción (3)
- ▼ Mejora el control de la glicemia por períodos prolongados (4,5)
- ▼ Buen perfil de seguridad (6)

**Comodidad Posológica** Una sola toma al día



Referencias:  
1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Overview of 6 years' of therapy of type II diabetes: a prospective study. Diabetes 1995; 44: 1243-1256. 2. Patel J, Miller E & Patwardhan R. Rosiglitazone (BB-2916) monotherapy has significant glucose lowering effect in type 2 diabetic patients. Diabetes 1998; 47 (Supplement 1): A17. 3. Goldstein R & Salazar A. Rosiglitazone is effective in poorly controlled type 2 diabetic patients. 33rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Jerusalem, Israel, 17-21 September 2000; Poster 801. 4. Fossolis VA, Birkat S & Salzman A. Once-daily rosiglitazone (RO) is comparable with metformin (ME) in effectively reducing hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. Diabetes 1999; 48 (Supplement 1): A100. 5. Dattan R, 2000. 6. Patel J, Weston WM & Hershon P. Rosiglitazone (RO) decreases insulin resistance (IR) and increases beta-cell function (BCF) in patients with type 2 diabetes mellitus. Endocrine Society 81st Annual Meeting, Program and Abstracts 1999, 470 Abstract P2-15.

Material revisado y aprobado por Dirección Médica y Farmacológica Patrocinante de GlaxoSmithKline. Mayor información en Dirección Médica de GlaxoSmithKline Venezuela C.A. Calle La Guayra, s/d Las Praderas 3. Caracas, Caracas. telef. 0212-9918755. Venezuela, Avandia 4 mg, 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 48 mg, 64 mg, 80 mg, 96 mg, 112 mg, 128 mg, 144 mg, 160 mg, 176 mg, 192 mg, 208 mg, 224 mg, 240 mg, 256 mg, 272 mg, 288 mg, 304 mg, 320 mg, 336 mg, 352 mg, 368 mg, 384 mg, 400 mg, 416 mg, 432 mg, 448 mg, 464 mg, 480 mg, 496 mg, 512 mg, 528 mg, 544 mg, 560 mg, 576 mg, 592 mg, 608 mg, 624 mg, 640 mg, 656 mg, 672 mg, 688 mg, 704 mg, 720 mg, 736 mg, 752 mg, 768 mg, 784 mg, 800 mg, 816 mg, 832 mg, 848 mg, 864 mg, 880 mg, 896 mg, 912 mg, 928 mg, 944 mg, 960 mg, 976 mg, 992 mg, 1008 mg, 1024 mg, 1040 mg, 1056 mg, 1072 mg, 1088 mg, 1104 mg, 1120 mg, 1136 mg, 1152 mg, 1168 mg, 1184 mg, 1200 mg, 1216 mg, 1232 mg, 1248 mg, 1264 mg, 1280 mg, 1296 mg, 1312 mg, 1328 mg, 1344 mg, 1360 mg, 1376 mg, 1392 mg, 1408 mg, 1424 mg, 1440 mg, 1456 mg, 1472 mg, 1488 mg, 1504 mg, 1520 mg, 1536 mg, 1552 mg, 1568 mg, 1584 mg, 1600 mg, 1616 mg, 1632 mg, 1648 mg, 1664 mg, 1680 mg, 1696 mg, 1712 mg, 1728 mg, 1744 mg, 1760 mg, 1776 mg, 1792 mg, 1808 mg, 1824 mg, 1840 mg, 1856 mg, 1872 mg, 1888 mg, 1904 mg, 1920 mg, 1936 mg, 1952 mg, 1968 mg, 1984 mg, 2000 mg, 2016 mg, 2032 mg, 2048 mg, 2064 mg, 2080 mg, 2096 mg, 2112 mg, 2128 mg, 2144 mg, 2160 mg, 2176 mg, 2192 mg, 2208 mg, 2224 mg, 2240 mg, 2256 mg, 2272 mg, 2288 mg, 2304 mg, 2320 mg, 2336 mg, 2352 mg, 2368 mg, 2384 mg, 2400 mg, 2416 mg, 2432 mg, 2448 mg, 2464 mg, 2480 mg, 2496 mg, 2512 mg, 2528 mg, 2544 mg, 2560 mg, 2576 mg, 2592 mg, 2608 mg, 2624 mg, 2640 mg, 2656 mg, 2672 mg, 2688 mg, 2704 mg, 2720 mg, 2736 mg, 2752 mg, 2768 mg, 2784 mg, 2800 mg, 2816 mg, 2832 mg, 2848 mg, 2864 mg, 2880 mg, 2896 mg, 2912 mg, 2928 mg, 2944 mg, 2960 mg, 2976 mg, 2992 mg, 3008 mg, 3024 mg, 3040 mg, 3056 mg, 3072 mg, 3088 mg, 3104 mg, 3120 mg, 3136 mg, 3152 mg, 3168 mg, 3184 mg, 3200 mg, 3216 mg, 3232 mg, 3248 mg, 3264 mg, 3280 mg, 3296 mg, 3312 mg, 3328 mg, 3344 mg, 3360 mg, 3376 mg, 3392 mg, 3408 mg, 3424 mg, 3440 mg, 3456 mg, 3472 mg, 3488 mg, 3504 mg, 3520 mg, 3536 mg, 3552 mg, 3568 mg, 3584 mg, 3600 mg, 3616 mg, 3632 mg, 3648 mg, 3664 mg, 3680 mg, 3696 mg, 3712 mg, 3728 mg, 3744 mg, 3760 mg, 3776 mg, 3792 mg, 3808 mg, 3824 mg, 3840 mg, 3856 mg, 3872 mg, 3888 mg, 3904 mg, 3920 mg, 3936 mg, 3952 mg, 3968 mg, 3984 mg, 4000 mg, 4016 mg, 4032 mg, 4048 mg, 4064 mg, 4080 mg, 4096 mg, 4112 mg, 4128 mg, 4144 mg, 4160 mg, 4176 mg, 4192 mg, 4208 mg, 4224 mg, 4240 mg, 4256 mg, 4272 mg, 4288 mg, 4304 mg, 4320 mg, 4336 mg, 4352 mg, 4368 mg, 4384 mg, 4400 mg, 4416 mg, 4432 mg, 4448 mg, 4464 mg, 4480 mg, 4496 mg, 4512 mg, 4528 mg, 4544 mg, 4560 mg, 4576 mg, 4592 mg, 4608 mg, 4624 mg, 4640 mg, 4656 mg, 4672 mg, 4688 mg, 4704 mg, 4720 mg, 4736 mg, 4752 mg, 4768 mg, 4784 mg, 4800 mg, 4816 mg, 4832 mg, 4848 mg, 4864 mg, 4880 mg, 4896 mg, 4912 mg, 4928 mg, 4944 mg, 4960 mg, 4976 mg, 4992 mg, 5008 mg, 5024 mg, 5040 mg, 5056 mg, 5072 mg, 5088 mg, 5104 mg, 5120 mg, 5136 mg, 5152 mg, 5168 mg, 5184 mg, 5200 mg, 5216 mg, 5232 mg, 5248 mg, 5264 mg, 5280 mg, 5296 mg, 5312 mg, 5328 mg, 5344 mg, 5360 mg, 5376 mg, 5392 mg, 5408 mg, 5424 mg, 5440 mg, 5456 mg, 5472 mg, 5488 mg, 5504 mg, 5520 mg, 5536 mg, 5552 mg, 5568 mg, 5584 mg, 5600 mg, 5616 mg, 5632 mg, 5648 mg, 5664 mg, 5680 mg, 5696 mg, 5712 mg, 5728 mg, 5744 mg, 5760 mg, 5776 mg, 5792 mg, 5808 mg, 5824 mg, 5840 mg, 5856 mg, 5872 mg, 5888 mg, 5904 mg, 5920 mg, 5936 mg, 5952 mg, 5968 mg, 5984 mg, 6000 mg, 6016 mg, 6032 mg, 6048 mg, 6064 mg, 6080 mg, 6096 mg, 6112 mg, 6128 mg, 6144 mg, 6160 mg, 6176 mg, 6192 mg, 6208 mg, 6224 mg, 6240 mg, 6256 mg, 6272 mg, 6288 mg, 6304 mg, 6320 mg, 6336 mg, 6352 mg, 6368 mg, 6384 mg, 6400 mg, 6416 mg, 6432 mg, 6448 mg, 6464 mg, 6480 mg, 6496 mg, 6512 mg, 6528 mg, 6544 mg, 6560 mg, 6576 mg, 6592 mg, 6608 mg, 6624 mg, 6640 mg, 6656 mg, 6672 mg, 6688 mg, 6704 mg, 6720 mg, 6736 mg, 6752 mg, 6768 mg, 6784 mg, 6800 mg, 6816 mg, 6832 mg, 6848 mg, 6864 mg, 6880 mg, 6896 mg, 6912 mg, 6928 mg, 6944 mg, 6960 mg, 6976 mg, 6992 mg, 7008 mg, 7024 mg, 7040 mg, 7056 mg, 7072 mg, 7088 mg, 7104 mg, 7120 mg, 7136 mg, 7152 mg, 7168 mg, 7184 mg, 7200 mg, 7216 mg, 7232 mg, 7248 mg, 7264 mg, 7280 mg, 7296 mg, 7312 mg, 7328 mg, 7344 mg, 7360 mg, 7376 mg, 7392 mg, 7408 mg, 7424 mg, 7440 mg, 7456 mg, 7472 mg, 7488 mg, 7504 mg, 7520 mg, 7536 mg, 7552 mg, 7568 mg, 7584 mg, 7600 mg, 7616 mg, 7632 mg, 7648 mg, 7664 mg, 7680 mg, 7696 mg, 7712 mg, 7728 mg, 7744 mg, 7760 mg, 7776 mg, 7792 mg, 7808 mg, 7824 mg, 7840 mg, 7856 mg, 7872 mg, 7888 mg, 7904 mg, 7920 mg, 7936 mg, 7952 mg, 7968 mg, 7984 mg, 8000 mg, 8016 mg, 8032 mg, 8048 mg, 8064 mg, 8080 mg, 8096 mg, 8112 mg, 8128 mg, 8144 mg, 8160 mg, 8176 mg, 8192 mg, 8208 mg, 8224 mg, 8240 mg, 8256 mg, 8272 mg, 8288 mg, 8304 mg, 8320 mg, 8336 mg, 8352 mg, 8368 mg, 8384 mg, 8400 mg, 8416 mg, 8432 mg, 8448 mg, 8464 mg, 8480 mg, 8496 mg, 8512 mg, 8528 mg, 8544 mg, 8560 mg, 8576 mg, 8592 mg, 8608 mg, 8624 mg, 8640 mg, 8656 mg, 8672 mg, 8688 mg, 8704 mg, 8720 mg, 8736 mg, 8752 mg, 8768 mg, 8784 mg, 8800 mg, 8816 mg, 8832 mg, 8848 mg, 8864 mg, 8880 mg, 8896 mg, 8912 mg, 8928 mg, 8944 mg, 8960 mg, 8976 mg, 8992 mg, 9008 mg, 9024 mg, 9040 mg, 9056 mg, 9072 mg, 9088 mg, 9104 mg, 9120 mg, 9136 mg, 9152 mg, 9168 mg, 9184 mg, 9200 mg, 9216 mg, 9232 mg, 9248 mg, 9264 mg, 9280 mg, 9296 mg, 9312 mg, 9328 mg, 9344 mg, 9360 mg, 9376 mg, 9392 mg, 9408 mg, 9424 mg, 9440 mg, 9456 mg, 9472 mg, 9488 mg, 9504 mg, 9520 mg, 9536 mg, 9552 mg, 9568 mg, 9584 mg, 9600 mg, 9616 mg, 9632 mg, 9648 mg, 9664 mg, 9680 mg, 9696 mg, 9712 mg, 9728 mg, 9744 mg, 9760 mg, 9776 mg, 9792 mg, 9808 mg, 9824 mg, 9840 mg, 9856 mg, 9872 mg, 9888 mg, 9904 mg, 9920 mg, 9936 mg, 9952 mg, 9968 mg, 9984 mg, 10000 mg.